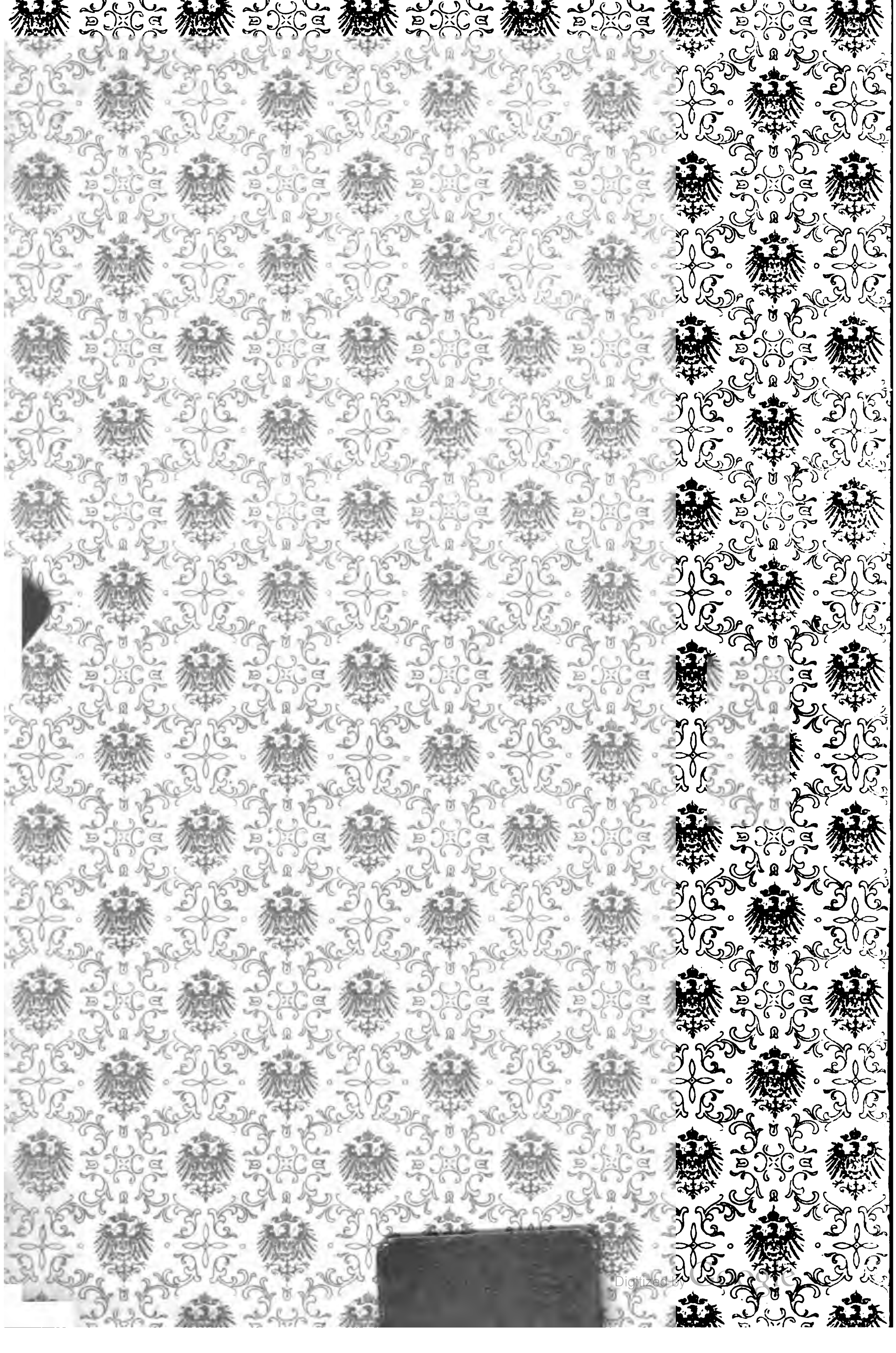
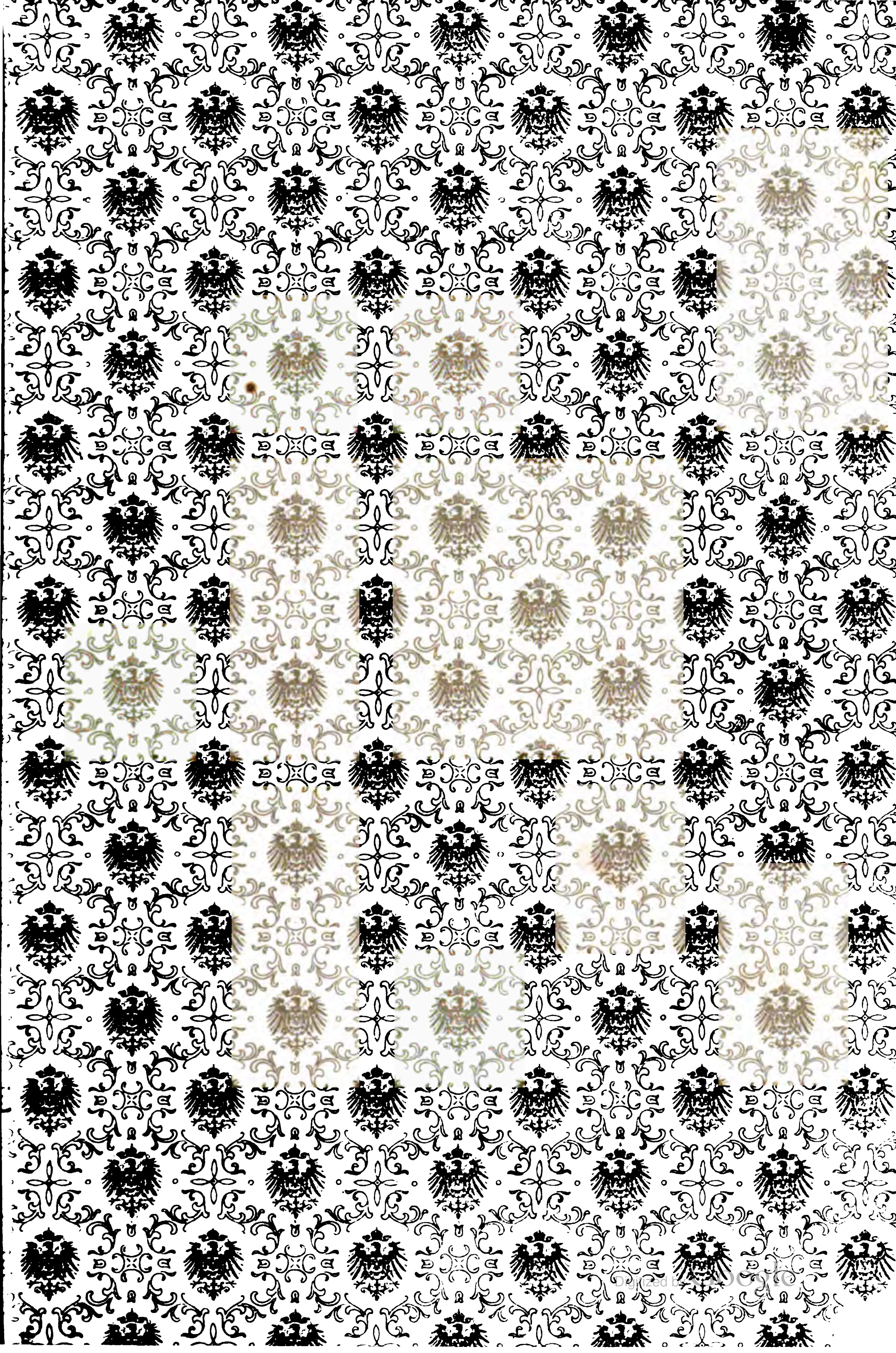






ÜBER DIE ERFORSCHUNG DER KONSTITUTION

UND

DIE VERSUCHE ZUR SYNTHESE

WICHTIGER PFLANZENALKALOIDE.

VON

Dr. JULIUS SCHMIDT,
PRIVATDOCENT AN DER K. TECHNISCHEN HOCHSCHULE STUTTGART.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1900.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

Vorwort.

Das vorliegende Buch hat in erster Linie den Zweck, dem Lernenden das Eindringen in das schwierige Gebiet der „Alkaloidchemie“ zu erleichtern. Weiterhin soll ihm auch der Lehrende die für ihn wünschenswerten Angaben, insbesondere über neuere Arbeiten aus der Alkaloidchemie, entnehmen können.

Bei der Auswahl dessen, was die analytische und synthetische Forschung für die Chemie der wichtigen Alkaloide erbracht hat, leitete mich demgemäss weniger das Bestreben nach möglichster Vollständigkeit — welcher Aufgabe ich mich auch keineswegs gewachsen fühlte — als vielmehr der Wunsch, nur solche Thatsachen, die allgemeine Bedeutung besitzen oder zu gewinnen versprechen, nur solche Hypothesen, die sich als nützlich erwiesen haben, eingehender zu behandeln.

Die Erörterung von Konstitutionsformeln schien mir auch dann von Wert, wenn dieselben noch nicht mit dem erwünschten Grade von Sicherheit erwiesen sind. Denn immer kann eine solche Erörterung instruktiv sein und zu neuen Versuchen Veranlassung geben. Immer kann es wichtig sein, den Gedankengang eines Forschers kennen zu lernen, um gegebenen Falls vernachlässigt gebliebene Funde zu verwerten.

Da auch der synthetische Ausbau in diesem für die organische Chemie, die Pflanzenphysiologie und die Heilkunde gleich interessanten

Gebiete schon eingesetzt hat, so dürfte auch ein Rückblick auf die synthetischen Versuche in demselben manchem willkommen sein.

Dass noch zahlreiche Fragen in der Chemie der wichtigen Alkaloide ihrer Erledigung harren, bedarf kaum der besonderen Erwähnung. Die wichtigsten typischen Versuche bezüglich der Konstitutionserforschung sind allerdings in den meisten Gruppen durchgeführt, und ich hoffe, dass es mir gelungen ist, ein einigermassen abgerundetes Bild des umfangreichen Gebietes zu geben.

Die Litteratur ist bis Ende 1899 berücksichtigt.

Stuttgart, im Februar 1900.

Julius Schmidt.

Inhaltsverzeichnis.

III. Alkaloide der Chinolingruppe.



IV. Alkaloide der Isochinolingruppe.

V. Alkaloide der Morpholin(?)-Phenanthrengruppe.

VI. Alkaloide der Puringruppe.

Einleitung.

Geschichtliches. — Einteilung des Stoffes und gewählte Behandlungsweise.

Die meisten Pflanzenalkaloide sind am Anfange dieses Jahrhunderts isoliert worden; die giftigen und therapeutischen Eigenschaften, welche gewisse Pflanzen infolge des Gehaltes an Alkaloiden zeigen, waren freilich schon von alters her bekannt und benützt.

So sollen zum Beispiel, einer spanischen Ueberlieferung gemäss, die Indianer in der Provinz Loxa, schon lange bevor die Spanier Peru eroberten (1526), die fieberstillende Eigenschaft der Fieberrinde gekannt haben [1]).

Sehr lange Zeit erst nach dem ersten Bekanntwerden der Chinarinde in Europa wurden die chemischen Eigenschaften derselben erforscht. Fouroy, Berthollet im Jahre 1792 und Vauquelin im Jahre 1806 haben die Chinarinde untersucht, aber das wirksame Prinzip daraus nicht dargestellt. Doch hat Vauquelin [2]) 1809 einen harzartigen Extraktivstoff der Chinarinde in reinerer Form erhalten und Gomes [3]) hat denselben 1811 als Cinchonin bezeichnet.

Ziemlich gleichzeitig mit den Bestandteilen der Chinarinde wurden von verschiedenen Seiten auch diejenigen des Opiums näher untersucht. Die Kenntnis der eigentümlichen Wirkung des Opiums lässt sich allerdings bis weit in das Altertum zurück verfolgen.

Der Ruhm, das Morphin und damit das erste Alkaloid überhaupt als einheitlichen Körper dargestellt und beschrieben und als Pflanzenbase erkannt zu haben, gebührt dem Apotheker F. W. Ser-

[1]) Man vergl.: „Die Chemie des Pyridins", herausgegeben von Buchka, Braunschweig 1889—1891.

[2]) Ann. Chim. 59, 130.

[3]) Memorias da Academia Real das sciencias de Lisboa, Bd. III.



türner[1]), der im Jahre 1805 und 1806 eine Untersuchung über das Opium ausführte[2]). Im Jahre 1817 erschien dann eine Abhandlung Sertürners, betitelt: „Ueber das Morphium, eine neue salzfähige Grundlage und die Meconsäure als Hauptbestandteile des Opiums“[3]), in welcher er das Morphium für ein wahres Alkali erklärte, das sich dem Ammoniak zunächst anschliesse.

Diese Arbeit Sertürners regte zu vielen neuen Untersuchungen über das Opium und andere arzneilich verwendete Pflanzenstoffe an; man war bestrebt, aus diesen die wirksamen Bestandteile zu gewinnen. Besonders sind es die beiden französischen Chemiker Pelletier und Caventou, denen ein hervorragendes Verdienst um die Förderung der Chemie der Pflanzenbasen gebührt.

Es wurde denn auch in rascher Aufeinanderfolge eine grosse Anzahl von wichtigen Alkaloiden entdeckt.

Noch im Jahre 1817 isolierte Robiquet das Narkotin, dann wurde von Pelletier und Caventon 1818 das Strychnin, 1819 das Brucin, 1820 das Chinin und Cinchonin entdeckt. Im gleichen Jahre beschrieb Runge das Caffeïn. Dann folgte 1827 die Entdeckung des Coniins von Giesecke, 1828 die des Nikotins durch Posselt und Reinmann, 1831 die des Atropins durch Meissner, 1832 die des Codeïns von Robiquet, 1833 die des Atropins u. s. f.

Dieses reichlich angesammelte Beobachtungsmaterial über die Alkaloide führte bald zur Aufstellung bestimmter Theorieen über die Ursache des basischen Verhaltens dieser Verbindungen. Während schon Sertürner in der oben citierten Abhandlung darauf hinwies, dass sich das Morphin dem Ammoniak zunächst anschliesse, sprach Liebig es zuerst bestimmt aus, dass die basischen Eigenschaften der Alkaloide durch ihren Stickstoffgehalt bedingt seien.[4]). Nach seiner Ansicht sollte in den organischen Basen das Amid, NH_2, mit einem organischen Radikal verbunden sein, während Berzelius lehrte, diese Basen enthielten Ammoniak, gepaart mit einem organischen Oxyde oder mit einem Kohlenwasserstoff.

Die Entscheidung, welche von beiden Ansichten die richtigere

---

[1]) Trommsdorffs Journal der Pharmazie **13**, 1, 234; **14**, 1, 47; **20**, 1, 99.

[2]) Die erste chemische Arbeit über das Opium ist dem Apotheker Derosne in Paris (1803) zu danken. Auch Seguin scheint Morphin in Händen gehabt zu haben. Er beschreibt 1804 eine aus einem Opiumauszug erhaltene, krystallisierte Verbindung. Doch wurde diese Arbeit erst im Jahre 1814 publiziert und allgemeiner bekannt.

[3]) Gilberts Ann. de Phys. **55**, 56.

[4]) Ann. d. Chem. **26**, 42.

sei, wurde dann durch die klassischen Untersuchungen von A. Wurtz und A. W. Hofmann über die künstliche Darstellung organischer Basen erbracht. Von diesen Forschern wurde bekanntlich die Lehre begründet, dass alle organischen Basen, und also auch die natürlichen Alkaloide, Abkömmlinge des Ammoniaks seien, von welchem sich dieselben durch Vertretung eines oder mehrerer Wasserstoffatome durch Kohlenwasserstoffreste ableiten.

Es ist begreiflich, dass die Alkaloide durch die eigentümlichen physiologischen Wirkungen, welche viele derselben ausüben, frühzeitig zu eingehenderen chemischen Forschungen einluden. Doch die zahlreichen Chemiker, welche sich in den sechs Jahrzehnten, die auf die Entdeckung des Morphins (1806) folgten, mit diesen Körpern beschäftigten, mussten sich darauf beschränken, deren empirische Zusammensetzung festzustellen.

Sie konnten wohl auch Abbauprodukte gewinnen und die empirische Zusammensetzung derselben ermitteln, aber die Erkenntnis des eigentlichen Baues der Molekeln musste in allen Fällen dem Zeitalter der Strukturchemie vorbehalten bleiben.

Noch mehr gilt ein langsames Fortschreiten von dem künstlichen Aufbau der Alkaloide, als dessen Vorbedingung ja die genaue Kenntnis ihrer Konstitution betrachtet werden muss. Durch die bekannte Synthese des Harnstoffs durch Wöhler (1828) war im Prinzip die Möglichkeit nachgewiesen, Verbindungen, welche der lebende Organismus bildet, auch durch chemische Synthese zu gewinnen. Seit jener Zeit ist eine grosse Anzahl von komplizierten Verbindungen des Pflanzen- wie des Tierreichs synthetisch dargestellt worden. Ich erinnere z. B. an die Fette, die Pflanzensäuren, die Zuckerarten, Krapp, Indigo und Harnsäure.

Aber die Alkaloide haben verhältnismässig lange allen Versuchen zur Aufklärung ihrer Konstitution und zur synthetischen Darstellung Widerstand geleistet.

Den grössten Fortschritt auf dem Gebiete der Alkaloidforschung brachte dann die Entdeckung des Pyridins und des Chinolins.

Bekanntlich hatte Anderson 1846 aus dem Produkt der trockenen Destillation der Knochen (Dippelsches Oel) das Pyridin isoliert. Einige Jahre vorher hatte Runge im Steinkohlenteer das Chinolin entdeckt. 1885 wurde von Hoogewerff und von Dorp ebenfalls im Steinkohlenteer das Isochinolin aufgefunden.

Nun führten die weiteren Untersuchungen über die Alkaloide zu dem Resultat, dass sich diese Basen ihrer Konstitution nach dem Pyridin, Chinolin und Isochinolin direkt anschlössen.

So z. B. erhielt Gerhardt (1842) durch Erhitzen des Strychnins, des Cinchonins und des Chinins mit Aetzkali Chinolin.

Nikotin, Coniin, Brucin, Strychnin, verschiedene Chinabasen, Narkotinabkömmlinge lieferten beim Glühen mit Zinkstaub Pyridin, bezw. Homologe desselben.

So reifte denn die Ueberzeugung, dass die Alkaloide sich vom Pyridin und Chinolin in ähnlicher Weise ableiten wie die aromatischen Verbindungen vom Benzol. Königs gab (1880) folgende Definition:

„Unter Alkaloiden versteht man diejenigen in den Pflanzen vorkommenden organischen Basen, welche Pyridinderivate sind"[1]).

Diese Definition ist aber zu eng gefasst. Sie schliesst Verbindungen wie Caffeïn und Theobromin von den Alkaloiden aus, welche nach allen ihren Eigenschaften zu denselben gehören. Auch die Untersuchung des Morphins und Codeïns hat gezeigt, dass diese Verbindungen keinen Pyridinkern enthalten.

Besser ist es, wenn man als Alkaloide alle stickstoffhaltigen Pflanzenprodukte bezeichnet, welche den Stickstoff in ringförmiger Atomverkettung tragen[2]). Doch ist auch diese Definition eine willkürliche.

In den letzten 10 Jahren hat sich das Studium der Alkaloide immer mehr und mehr vertieft.

Es ist gelungen, bei verschiedenen Alkaloiden, bei denen lange Zeit alle Versuche zur Ermittelung der Konstitution erfolglos blieben, dieselbe ganz oder teilweise aufzuklären. Diese Aufklärungen wurden in erster Linie durch die Abbaureaktionen gegeben, die wir deshalb in allen Fällen eingehend erörtern werden.

Als besonders fruchtbringend hat sich der Abbau durch Oxydation und durch erschöpfende Methylierung erwiesen.

Bei der erschöpfenden Methylierung der Alkaloide korrespondieren die Prozesse meistens genau mit dem Abbau des N-Methylpiperidins zum Piperylen (s. p. 9), jener klassischen Grundlage, die A. W. Hofmann[3]) geschaffen hat.

Auch die Verseifung, die Einwirkung der Alkalien bei

---

[1]) Königs: „Ueber Alkaloide", Habilitationsschrift, München 1880, p. 31; Ber. d. d. chem. Ges. 12, 31.

[2]) Man vergl. M. Scholtz: „Der künstliche Aufbau der Alkaloide", Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge, herausgeg. von Ahrens II. Bd. p. 36.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. 14, 494, 659.



hoher Temperatur und die Zinkstaubdestillation haben in manchen Fällen wertvolle Aufschlüsse gebracht.

So sei, um ein Beispiel herauszugreifen, als schönes Ergebnis der Forschungen aus jüngster Zeit der Nachweis des Pyrrolringes in verschiedenen wichtigen Alkaloiden hervorgehoben.

Die grundlegende Untersuchung über das Nikotin, welche A. Pinner, unterstützt durch die Beobachtungen von F. Blau und A. Pictet in den letzten Jahren durchgeführt, hat ergeben, dass diese Base ausser dem Pyridin- auch den Pyrrolkern enthält.

Vom N-Methylpyrrolidin leiten sich nach Willstätter die Alkaloide der Atropin- und Cocaïngruppe ab, welche auch einen Cycloheptanring enthalten.

So gelangt man in der Alkaloidchemie, wie bei der Erforschung der Terpene und Kampfer zu der Anschauung, dass unter den komplizierten Produkten der pythogenen Synthese nicht der Sechserring allein dominiert, sondern dass verschiedenartige Kombinationen von Ringsystemen vorkommen, unter welchen dem Fünferring eine wichtige Rolle zufällt.

Allerdings hat man auch bis jetzt nur wenige von den wichtigen Pflanzenalkaloiden, wie Coniin, Caffeïn, Theobromin, synthetisch darstellen können; doch ist bei manchen der Synthese durch die analytische Arbeit der Weg gebahnt, oder dieselbe ist wie beim Atropin, Cocaïn, Hydrastin teilweise erreicht.

Die Forschungen nach der Konstitution der wichtigen Pflanzenalkaloide sind auch insofern von grossem praktischen Wert, als sie zur Lösung der Frage nach den Gesetzmässigkeiten zwischen chemischer Konstitution und therapeutischer Wirkung beitragen und vielfach zur Synthese von therapeutisch wichtigen Verbindungen die Anregung geben. Es sei wegen diesbezüglicher Beispiele auf die einzelnen Kapitel und die dort angeführten Litteraturangaben verwiesen. Eine planmässige Durcharbeitung wird allein im stande sein, uns der Lösung der Frage näher zu bringen, in welcher Weise durch Eintritt oder Austritt einfacher und zusammengesetzter Radikale die therapeutische Wirkung beeinflusst wird.

Was die Einteilung des Stoffes anbetrifft, so habe ich die chemische Klassifikation der in manchen Lehr- und Handbüchern angewandten botanischen Einteilung vorgezogen.

Ich habe versucht, die wichtigen Alkaloide nach ihrer chemischen Konstitution, namentlich mit Bezug auf ihren basischen Bestandteil zu klassifizieren.

Dabei ordnen sich meistens die von einer und derselben Pflanze erzeugten, also die einer und derselben *natürlichen* Gruppe angehörigen Basen, auch in eine und dieselbe *chemische* Gruppe, weil eben die von einer und derselben Pflanze erzeugten Verbindungen meist eine analoge chemische Struktur haben.

Die wichtigen Alkaloide sind also in folgende Gruppen eingeteilt:

I. Alkaloide der Pyridingruppe.
II. Alkaloide der Pyrrolidingruppe.
III. Alkaloide der Chinolingruppe.
IV. Alkaloide der Isochinolingruppe.
V. Alkaloide der Morpholin(?)-Phenanthrengruppe.
VI. Alkaloide der Puringruppe.

Wie jeder Einteilung haftet auch dieser eine gewisse Willkür an. So lässt sich einwenden, dass die in der Pyrrolidingruppe behandelten Alkaloide Atropin und Cocaïn auch einen Pyridinkern enthalten und deshalb auch in die Pyridingruppe hätten eingereiht werden können. Indessen schien es mir zweckmässiger, diese Verbindungen in eine Gruppe für sich zusammenzufassen.

Die V. Gruppe ist als Morpholin(?)-Phenanthrengruppe bezeichnet, weil in den hiehergehörigen Verbindungen Morphin, Codeïn und Thebaïn die Anwesenheit des Morpholin genannten Kernes

$$
\begin{array}{ccc}
 & O & \\
CH_2 & & CH_2 \\
CH_2 & & CH_2 \\
 & N & \\
 & H &
\end{array}
$$

noch nicht mit aller Sicherheit nachgewiesen ist. Doch steht es zweifellos fest, dass sie einen Phenanthrenkern enthalten.

Die gewählte Behandlungsweise der einzelnen Alkaloide besteht, wo es möglich gewesen ist, darin, dass nach Anführung der Einzelbeobachtungen und aus der Gesamtheit dieser die Konstitutionsformel abgeleitet wird. Daran knüpft sich dann die Erklärung der wichtigsten Umwandlungen mit Hilfe der Konstitutionsformel und die Erörterung eventueller synthetischer Versuche.

Auch ist bei den meisten der angeführten Alkaloide eine tabellarische Zusammenstellung ihrer wichtigsten Spaltungen und Umwandlungen angefügt.

I.

Alkaloide der Pyridingruppe.

Von den zahlreichen Alkaloiden, die einen Pyridinkern enthalten, werden in dieser Gruppe nur Coniin, Piperin und Nikotin besprochen.

α-Coniin,

d-, α-, n-Propylpiperidin.

$$\begin{array}{ccc} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH—CH_2.CH_2.CH_3 \\ & N & \\ & H & \end{array}$$

Das Coniin ist insbesondere von historischem Interesse, weil sein Aufbau die erste vollkommene Synthese eines natürlichen Alkaloides war. Dass seine Synthese frühzeitig versucht wurde, ist in seiner einfachen Zusammensetzung begründet. Denn unter den zahlreichen Alkaloiden, welche wir heute kennen, befinden sich sehr wenige, welche nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff enthalten und von diesen besitzt wiederum das Coniin die einfachste Formel.

Das Coniin findet sich neben N-Methylconiin und γ-Coniceïn

$$CH_2<\begin{matrix}CH=CH(C_3H_7)\\CH_2\text{———}CH_2\end{matrix}>NH,$$

Conhydrin, Pseudoconhydrin im Fleckschierling, Conium maculatum, besonders in dem Samen. Es bildet eine farblose Flüssigkeit (Siedep. 167°; spez. Gew. 0,886 (0°) $[\alpha_D] + 18,3$) von betäubendem Geruch und ist ein sehr heftiges Gift.

Geschichte. Die besten Namen sind mit der Geschichte des Coniins verknüpft. Nachdem es 1827 von Giesecke [1]) im Samen von Conium maculatum aufgefunden worden war, haben Liebig, Ger-

[1]) Arch. d. Pharm. **20**, 97.

hardt und Kekulé darüber gearbeitet, ohne jedoch seine Zusammensetzung richtig zu ergründen.

Als A. W. Hofmann 1881 die Untersuchung des Alkaloids aufnahm, schrieb man ihm die Formel $C_8H_{15}N$ zu, und erst Hofmann stellte fest, dass dieselbe falsch und durch die Formel $C_8H_{17}N$ zu ersetzen sei. Er bestimmte auch die Molekulargrösse des Alkaloids und unterwarf dasselbe einigen Reaktionen, die zur Aufklärung seiner Konstitution führten und auf die wir in folgendem noch zu sprechen kommen.

Die Synthese des optisch inaktiven Coniins, seine Spaltung in d- und l-Coniin und damit die erste vollständige Synthese eines optisch aktiven Pflanzenalkaloids gelang 1886 Ladenburg[1]).

Abbau des Coniins.

Hofmann unterwarf das Coniin einigen Reaktionen, welche er vorher am Piperidin erprobt hatte, und fand bei beiden Verbindungen ein ganz analoges Verhalten.

I. Verhalten des Coniins bei der erschöpfenden Methylierung.

Hofmann[2]) beobachtete, kurze Zeit nach der Entdeckung der quaternären Ammoniumbasen, dass die Hydrate dieser Verbindungen beim Erhitzen zerlegt werden und ein Molekül Wasser, ein tertiäres Amin und einen Kohlenwasserstoff bilden, wie z. B.:

$$\left.\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\right\rangle N\left\langle\begin{matrix}C_2H_5\\OH\end{matrix}\right. = \left.\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\right\rangle N + H_2O + C_2H_4$$

Tetraäthylammoniumhydroxyd — Triäthylamin — Aethylen.

Diese Reaktion übertrug Hofmann 1881 auf das Piperidin[3]).

Das *Piperidin* kann, seinem Charakter als sekundäre Base entsprechend, am Stickstoff methyliert werden. Das so gewonnene *Methylpiperidin* vereinigt sich mit Jodmethyl zum *Dimethylpiperylammoniumjodid* und durch Behandlung desselben mit feuchtem Silberoxyd entsteht *Dimethylpiperylammoniumhydroxyd.* Das letztere spaltet bei der trockenen Destillation Wasser ab unter Bildung einer Verbindung von der Zusammensetzung des *Dimethylpiperidins.*

Auch diese Verbindung vereinigt sich als tertiäre Base mit Jodmethyl, und das aus diesem Jodid gewonnene Ammoniumhydroxyd

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 1403.

[2]) Ann. d. Chem. 78, 263.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 494, 659.

zerfällt bei der Destillation in Trimethylamin, Wasser und einen Kohlenwasserstoff der Formel C_5H_8, den Hofmann *Piperylen* nannte.

Zwar wurde der Verlauf dieser Reaktionen von Hofmann nicht richtig erkannt, und erst Ladenburg[1]) fand die richtige Auslegung der Thatsachen: der Methylpiperidinring wird bei der Destillation seines Methylhydrates gesprengt. Die Umwandlung des Piperidins in Piperylen, kurzweg die „erschöpfende Methylierung des Piperidins“ genannt, ein Prozess, der wie bereits erwähnt, in der Alkaloidforschung eine ausserordentlich wichtige Rolle gespielt hat, lässt sich demnach durch folgendes Schema zum Ausdruck bringen:

H_2 C, H_2C, CH_2, H_2C, CH_2, N, H
Piperidin

→ H_2 C, H_2C, CH_2, H_2C, CH_2, N, CH_3
Methylpiperidin →

H_2 C, H_2C, CH_2, H_2C, CH_2, N, CH_3 CH_3 J
Methylpiperidinjodmethylat

→ H_2 C, H_2C, CH_2, H_2C, CH_2, N, CH_3 CH_3 OH
Methylpiperidinmethylhydroxyd

$- H_2O$

H_2 C, HC, CH_2, H_2C, CH_2, N, CH_3 CH_3
Dimethylpiperidin

→ H_2 C, HC, CH_2, H_2C, CH_2, N, CH_3 CH_3 CH_3 OH
Dimethylpiperylmethylhydroxyd →

---

[1]) Ladenburg, Ber. d. d. chem. Ges. 14, 1346; 15, 1024; 16, 2057.

$$\underset{\text{Piperylen}}{\begin{array}{c} H_2 \\ C \\ HC \diagup \quad \diagdown CH \\ H_2C \qquad CH_2 \end{array}} + \underset{\text{Trimethylamin.}}{\begin{array}{c} N \\ CH_3 \; CH_3 \; CH_3 \end{array}} + H_2O$$

Das Coniin gibt bei analoger Behandlung einen Körper von der Zusammensetzung des sogenannten *Dimethylconiins* $C_8H_{15}(CH_3)_2N$ und weiter einen Kohlenwasserstoff der Formel C_8H_{14}, *Conylen*[1]).

$$\underset{\text{Coniin}}{C_8H_{17}N} \longrightarrow \underset{\text{Methylconiinjodmethylat}}{C_8H_{16}(CH_3)N.J} \longrightarrow \underset{\text{Methylconiinmethylhydroxyd}}{C_8H_{16}(CH_3)N.OH} \xrightarrow{-H_2O}$$

$$\underset{\text{sog. Dimethylconiin}}{C_8H_{15}(CH_3)_2N} \longrightarrow \underset{\text{Trimethylconyliumoxydhydrat}}{C_8N_{15}(CH_3)_3N.OH} \longrightarrow \underset{\text{Conylen.}}{C_8H_{14}} + N(CH_3)_3 + H_2O$$

Das Conylen unterscheidet sich vom Piperylen durch denselben Atomkomplex C_3H_6 wie das Coniin vom Piperidin.

Im Anschluss an diese Beobachtung machte Hofmann darauf aufmerksam, dass die Formel des Coniins ein einfaches Homologes des Piperidins ausdrückt, und dass es in Anbetracht des analogen Verlaufes der beschriebenen Reaktionen wohl auch ein solches sein dürfte. Ganz neu war diese Ansicht allerdings nicht. Schon auf Grund der alten Formel des Coniins hatte Wischnegradsky dasselbe für ein substituiertes Hexahydropyridin erklärt, und unmittelbar nach Veröffentlichung der Hofmannschen Arbeit sprach Königs[2]) die Vermutung aus, dass das Coniin ein Propylpiperidin darstellt. Diese Vermutung fand eine glänzende Bestätigung, als Hofmann das Alkaloid der Zinkstaubdestillation unterwarf.

II. Zinkstaubdestillation des Coniins[3]).

Die Zinkstaubdestillation des Coniins nahm einen ganz anderen Verlauf als Hofmann erwartet hatte. Er destillierte das salzsaure Coniin mit Zinkstaub in der Absicht, dasselbe in eine wasserstoffreichere Verbindung überzuführen.

Der Verlauf der Reaktion war aber der entgegengesetzte, indem eine Abspaltung von Wasserstoff eintrat, so dass sich die Verbindung $C_8H_{17}N$ in eine solche der Zusammensetzung $C_8H_{11}N$ verwandelte.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 708. Ann. d. Chem. **279**, 341.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 1857.

[3]) Hofmann, Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 825.

Diese Base, *Conyrin*, war leicht als ein Pyridinderivat zu erkennen, und da sie um sechs Atome Wasserstoff ärmer ist als Coniin, so schien sie zu diesem in derselben Beziehung zu stehen wie das Pyridin zum Piperidin.

Ueber die Natur des Conyrins konnte kein Zweifel mehr herrschen, als es, der Oxydation unterworfen, *Picolinsäure* lieferte, welche durch die Untersuchung von Skraup und Cobenzl, die sie auf einem ganz anderen Wege erhalten hatten, als α-Pyridinmonocarbonsäure bekannt war.

CH
HC CH
HC C.COOH
N

Picolinsäure = α-Pyridinmonocarbonsäure.

Demnach konnte das Conyrin nur α-Propylpyridin oder α-Isopropylpyridin darstellen und das Coniin musste somit α-Propylpiperidin oder α-Isopropylpiperidin sein. Die Entscheidung dieser letzten Frage wurde mit aller Sicherheit erst durch die Synthese des Coniins herbeigeführt, auf die wir weiter unten zurückkommen werden.

Doch schloss Hofmann schon aus seiner Beobachtung, dass das Coniin bei der Reduktion mit Jodwasserstoffsäure in das normale Oktan und in Ammoniak gespalten wird[1]), auf das Vorhandensein einer Propylgruppe im Coniin. Denn bei Anwesenheit einer Isopropylgruppe könnte das normale Oktan nicht ohne intramolekule Atomverschiebung entstehen.

CH_2
H_2C CH_2
H_2C $CH.CH_2.CH_2.CH_3$ ⟶
N
H
Coniin

CH_2
H_2C CH_2
H_3C $CH_2.CH_2.CH_2.CH_3$ $+ NH_3$
n-Oktan.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 18, 13.

III. Abbau des Coniins durch Oxydation.

Die Oxydation des Coniins vermittelst Salpetersäure, durch Brom in Gegenwart von Wasser, durch Chromsäure oder Platinchlorid liefert Normalbuttersäure [1]).

Wertvollere Resultate als diese haben Schotten und Baumann [2]) erhalten, als sie nicht das Coniin selber, sondern zwei seiner Derivate, das *Conirylurethan* und das *Benzoylconiin* der Oxydation unterwarfen.

Oxydation des Conirylurethans.

In seiner Eigenschaft als sekundäre Base reagiert das Coniin mit Chlorkohlensäureester unter Bildung eines Urethans. Dieses Urethan gibt bei der Oxydation mit Salpetersäure die *Carbäthoxylconiinsäure*, welche beim Erhitzen mit Salzsäure in *Coniinsäure* übergeht [3]).

Die Konstitution der Coniinsäure ist noch nicht mit aller Sicherheit festgestellt. Höchst wahrscheinlich aber ist sie als eine γ-Amido-n-Heptansäure aufzufassen, so dass ihre Bildung aus der Sprengung des Pyridinringes nach folgendem Schema zu erklären ist.

$$\begin{array}{ccc} CH_2 & & CH_2 \\ H_2C \quad CH_2 & \longrightarrow & HOOC \quad CH_2 \\ H_2C \quad CH.CH_2.CH_2.CH_3 & & CH.CH_2.CH_2.CH_3 \\ N & & N \\ CO_2C_2H_5 & & H \quad CO_2C_2H_5 \end{array} \longrightarrow$$

Conirylurethan — Carbäthoxylconiinsäure ?

$$CH_3.CH_2.CH_2-\overset{NH_2}{CH}-CH_2-CH_2-COOH$$

Coniinsäure ?

Oxydation des Benzoylconiins.

Die Oxydation des Benzoylconiins mit Kaliumpermanganat liefert hauptsächlich zwei Verbindungen von den empirischen Formeln $C_{15}H_{21}NO_3$ und $C_{12}H_{15}NO_3$.

---

[1]) Blyth, Ann. d. Chem. **70**, 73; Grünzweig, Ann. d. Chem. **162**, 217; **168**, 118.

[2]) Schotten und Baumann, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1947; **16**, 643; **17**, 2548; **19**, 500.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1947.

Der erste dieser Körper ist das Benzoylderivat einer Säure, welche Schotten und Baumann als das höhere Homologe der Coniinsäure auffassen und daher *Homoconiinsäure* nannten. Die Homoconiinsäure wäre demnach eine δ-Amido-n-Oktansäure und ihre Entstehung liesse sich folgendermassen interpretieren:

$$\begin{array}{ccc} H_2C\text{–}CH_2\text{–}CH_2,\ H_2C\text{–}N\text{–}CH.C_3H_7 & \longrightarrow & H_2C\text{–}CH_2\text{–}CH_2,\ HOOC\ \ HN\text{–}CH.C_3H_7 & \longrightarrow & H_2C\text{–}CH_2\text{–}CH_2,\ HOOC\ \ H_2N\text{–}CH.C_3H_7 \\ N\text{–}CO.C_6H_5 & & HN\text{–}CO.C_6H_5 & & \end{array}$$

Benzoylconiin — Benzoylhomoconiinsäure — Homoconiinsäure? (δ-Amido-n-Oktansäure)

Die zweite Verbindung, welche bei der Oxydation entsteht, ist das Benzoylderivat der *α-Amidovaleriansäure.*

Baumann folgert aus der Entstehung dieser Säure, dass die Propylgruppe des Coniins die normale Propylgruppe ist und erklärt die Bildung der Amidovaleriansäure durch Aufsprengung des Piperidinringes folgendermassen[1]):

$$\text{Benzoylconiin: } CH_2,\ H_2C,\ CH_2,\ H_2C,\ CH.CH_2.CH_2.CH_3,\ N\text{–}CO.C_6H_5 \longrightarrow \text{COOH–CH(–CH}_2\text{–CH}_2\text{–CH}_3\text{)–HN–CO.C}_6\text{H}_5 \longrightarrow$$

Benzoylconiin — Benzoyl-α-Amidovaleriansäure

$$CH_3\text{–}CH_2\text{–}CH_2\text{–}CH(NH_2)\text{–}COOH$$

α-Amidovaleriansäure.

Oxydation des Coniins mit Wasserstoffsuperoxyd.

Wasserstoffsuperoxyd oxydiert das Coniin zu *α-Propyl-δ-Amidovaleraldehyd* (δ-Amido-n-Octylaldehyd, α-Propyl-5-Aminopentanol)[2]).

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 502.

[2]) Wolffenstein, Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 1460. Ausserdem entsteht auch Butyrylbuttersäure (δ-Propylketobuttersäure) durch Aufsprengung des Coniinringes nach dem Formelbild:

CH_2 — H_2C CH_2 — H_2C $CH.C_3H_7$ — N — H → CH_2 — H_2C CH_2 — $O{=}HC$ $CH.C_3H_7$ — NH_2

Die im vorstehenden erörterten Oxydationsverhältnisse sind in analoger Weise, zum Teil noch eingehender und erfolgreicher bei dem Piperidin studiert worden [1]).

Schliesslich sei noch erwähnt, dass das Nitrosoconiin beim Erhitzen mit Phosphorpentoxyd in Wasser, Stickstoff und Conylen zerfällt [2]).

CH_2 — H_2C CH_2 — H_2C $CH.C_3H_7$ — N — NO → CH_2 — HC CH — H_2C $CH.C_3H_7$

Nitrosoconiin — Conylen.

Zur Erleichterung der Uebersicht stellen wir die verschiedenen Reaktionen, durch die ein Abbau des Coniins erzielt wurde, noch einmal zusammen.

Aufbau des Coniins.

I. Die Synthese des Coniins [3]) gelang Ladenburg durch Anwendung dreier sehr fruchtbarer Reaktionen, welche er für das Pyridin und seine Derivate gefunden hatte.

CH_2 — H_2C CH_2 — H_2C $CH.C_3H_7$ — NH → CH_2 — H_2C CH_2 — HOOC $CO.C_3H_7$

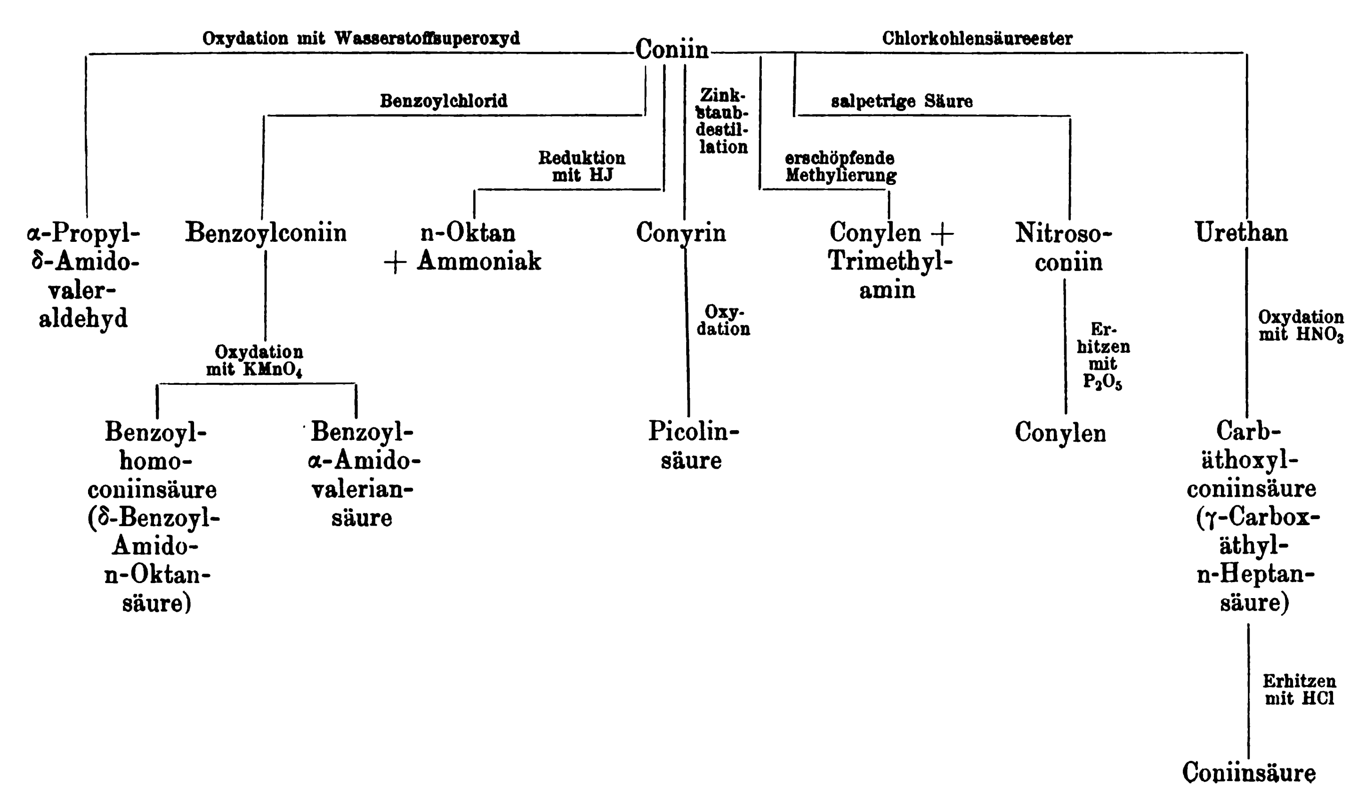
Wie im vorstehenden erwähnt, hat man bei früheren Oxydationsversuchen des Coniins mit Chromsäure als Hauptprodukt der Einwirkung Buttersäure isoliert. Diese dürfte wohl ein weiteres Einwirkungsprodukt auf die obige Ketosäure sein.

[1]) Bunzel, Ber. d. d. chem Ges. **22**, 1053; Wolffenstein, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 2991.

[2]) Wertheim, Ann. d. Chem. **123**, 157; **130**, 269.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 1404.

Spaltungen und Umwandlungen (Abbau) des Coniins.



Es war **Königs** gelungen, das Piperidin durch Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure zu Pyridin zu oxydieren.

An Versuchen, die Reaktion umzukehren, um vom Pyridin zum Piperidin zu gelangen, hatte es nicht gefehlt; doch gelang diese Rückverwandlung erst, als **Ladenburg** das Pyridin in absolut alkoholischer Lösung mit metallischem Natrium behandelte [1]).

Dieser Reaktion, welche zur Darstellung einer grossen Zahl von Piperidinderivaten geführt hat, gesellte sich eine andere zu, durch die es möglich wurde, Seitengruppen in das Pyridin einzuführen und so zu Homologen desselben zu gelangen.

Das Pyridin vereinigt sich als tertiäre Base mit Jodalkylen zu Ammoniumjodiden. Wenn diese unter starkem Druck erhitzt werden, wandert das Alkyl vom Stickstoff an ein Kohlenstoffatom des Kerns, und zwar so, dass es immer die α- oder γ-Stellung, niemals aber die β-Stellung zum Stickstoff einnimmt [2]). So verwandelt sich z. B. Aethylpyridinammoniumjodid in jodwasserstoffsaures Aethylpyridin.

```
        CH                          CH
      /    \\                      /    \\
   HC        CH                HC        CH
   ||        |       ——→       ||        |
   HC        CH                HC        C.C2H5
      \\    /                      \\    /
      N.C2H5J                      N.HJ
```

Damit schien der Weg angezeigt, auf dem es möglich sein musste, zum Coniin zu gelangen. Wenn nämlich das Pyridin mit Propyljodid oder Isopropyljodid dieser Reaktion unterworfen wurde, so liess sich die Bildung von α-Propylpyridin bezw. α-Isopropylpyridin erwarten, welche sich durch Reduktion mit Natrium und Alkohol in die entsprechenden Piperidinderivate verwandeln lassen mussten, deren eines ja mit dem Coniin identisch sein sollte. Indessen der Versuch ergab, dass die bei Anwendung von Propyljodid und Isopropyljodid erhaltenen Verbindungen identisch und vom Coniin verschieden waren, da sich das Propylradikal bei der zur Reaktion nötigen hohen Temperatur in Isopropyl umsetzt.

Ladenburg gelangte so zu einem dem Coniin isomeren *Isopropylpiperidin* [3]), das er sogar zuerst mit der natürlichen Base für identisch hielt.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 388.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **16**, 1410.
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 1587.

Diese allgemeine Darstellungsmethode der Pyridinhomologen konnte also für die Synthese des Coniins keine Anwendung finden. Doch gelang diese Synthese mit Hilfe einer dritten Reaktion, welche ebenfalls von Ladenburg in die Pyridinreihe eingeführt worden war.

Das α-Picolin besitzt die Fähigkeit, sich mit Aldehyden unter Austritt von Wasser zu ungesättigten Verbindungen zu kondensieren. So gelangte Ladenburg durch mehrstündiges Erhitzen von *α-Picolin* mit Paraldehyd unter Druck zum *α-Allylpyridin*, welches bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol sowohl die doppelten Bindungen des Kerns als auch die der Seitenkette unter Addition von Wasserstoff verliert und in *α-Propylpiperidin* übergeht[1]).

Die totale Synthese des Coniins gestaltet sich demnach folgendermassen:

Man geht aus von der Synthese (dieselbe ist aus nachfolgendem Schema ersichtlich) der Trichloressigsäure, aus welcher durch Reduktion synthetische Essigsäure entsteht. Von dieser gelangt man zum Glycerin, das sich in Allylbromid umwandeln lässt. Bromwasserstoff und Allylbromid vereinigen sich zu Trimethylenbromid, letzteres gibt durch Trimethylencyanid Pentamethylendiamin, aus dem durch Abspaltung von Ammoniak Piperidin entsteht. Piperidin lässt sich zu Pyridin oxydieren, dessen Jodmethyladditionsprodukt, das Pyridiniumjodid, sich bei 300° in α-Picolinjodhydrat umwandelt. Picolin gibt, wie erwähnt, mit Paraldehyd auf hohe Temperatur erhitzt α-Allylpyridin und dieses durch Reduktion inaktives Coniin.

Die Trennung der rechtsdrehenden Modifikation von der linksdrehenden gelingt durch Ueberführung der Base in das rechtsweinsaure Salz.

Aus der Lösung des rechtsweinsauren inaktiven Coniins scheidet sich zuerst das d-weinsaure-d-Coniin aus, das, mit Alkalilauge zerlegt, ein mit dem natürlichen Coniin identisches Coniin gibt.

Da auch die Rechtsweinsäure aus synthetisch dargestellter Traubensäure gewonnen werden kann, so ist diese Synthese des Coniins eine vollständige.

$$CS_2 \rightarrow CCl_4 \rightarrow \begin{array}{c} CCl_2 \\ \| \\ CCl_2 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} CO_2H \\ | \\ CCl_3 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} CO_2H \\ | \\ CH_3 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH_3 \end{array} \rightarrow$$

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 19, 439.

$CH_3 \cdot CHOH \cdot CH_3 \rightarrow CH_3 \cdot CH{=}CH_2 \rightarrow CH_3 \cdot CHCl \cdot CH_2Cl \rightarrow CH_2Cl \cdot CHCl \cdot CH_2Cl \rightarrow CH_2.OH \cdot CH.OH \cdot CH_2.OH \rightarrow CH_2Br \cdot CH{=}CH_2$

$\rightarrow CH_2Br \cdot CH_2 \cdot CH_2Br \rightarrow CH_2.CN \cdot CH_2 \cdot CH_2.CN \rightarrow CH_2.CH_2NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2.CH_2.NH_2 \rightarrow$ (Ring: CH_2, H_2C, CH_2, H_2C, CH_2, NH) $\rightarrow$ (Ring: CH, HC, CH, HC, CH, N)

$\rightarrow$ (Ring: CH, HC, CH, HC, CH, N mit J und CH_3)
Pyridinjodmethylat

$\rightarrow$ (Ring: CH, HC, CH, HC, $C{-}CH_3$, N)
α-Methylpyridin

$\rightarrow$ (Ring: CH, HC, CH, HC, $C{-}CH{=}CH.CH_3$, N)
α-Allylpyridin

(Ring: CH_2, H_2C, CH_2, H_2C, $CH.CH_2.CH_2.CH_3$, NH)
α-n-Propylpiperidin = [d + l] Coniin.

II. Einige Jahre nach der Coniinsynthese von Ladenburg gab Engler eine zweite Coniinsynthese an, die er gelegentlich seiner Untersuchungen über die Pyridylketone auffand.

Durch Destillation von picolinsaurem Calcium mit propionsaurem Calcium gewann er das α-*Aethylpyridylketon*[1]):

$$(C_5H_4NCOO)_2Ca + (C_2H_5COO)_2Ca = 2\,C_5H_4N.CO.C_2H_5 + 2\,CaCO_3$$

und gelangte durch Reduktion desselben zum

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 2530. Diese Verbindung hat insofern in der Geschichte der Alkaloidforschung eine Rolle gespielt, als sie anfangs für identisch

```
         CH2
       /    \
   H2C        CH2
   H2C        CH—CH(OH)—C2H5
       \    /
         NH
```

α-Aethylpiperylalkin.

Wird die Reduktion des Aethylpyridylketons mit Natrium und Alkohol lange genug fortgesetzt, so erstreckt sich dieselbe auch auf die Hydroxylgruppe des als Zwischenprodukt entstehenden α-Aethylpiperylalkins, so dass diese abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt wird. Es wird somit α-Propylpiperidin, das ist inaktives Coniin, gebildet.

Piperin.

```
         CH2
       /    \
   H2C        CH2
   H2C        CH2                       CH
       \    /                         //   \
         N                         HC        CO\
         |                          ||        |   >CH2
         CO.CH:CH.CH:CH—C            C        CO/
                                      \    //
                                        CH
```

Die Früchte und Samen verschiedener Pfefferarten enthalten, neben einem Terpen, eine ziemlich bedeutende Menge (7 bis 9 %) Piperin (monokline Säulen vom Schmp. 128 bis 129 °), welches von Oersted 1819 entdeckt wurde.

Regnault stellte die Zusammensetzung des Alkaloids entsprechend der Formel $C_{17}H_{19}NO_3$ fest.

---

gehalten wurde mit einem Alkaloid, welches sich neben dem Coniin in sehr geringer Menge im Schierling findet. Dieses Alkaloid war von Ladenburg und Adam untersucht (Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 1671) und mit dem Namen *Pseudoconhydrin* belegt worden, da es in seiner quantitativen Zusammensetzung, die durch die Formel $C_8H_{17}NO$ ausgedrückt wird, mit dem ebenfalls im Schierling vorkommenden Conhydrin übereinstimmt. Indessen später (Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1775) fand Engler, dass seine synthetisch gewonnene Base einen bemerkenswerten Unterschied vom Pseudoconhydrin zeigte.

Spaltung des Piperins durch Alkali.

Die erste interessante Beobachtung über die Konstitution des Piperins stammt aus dem Jahre 1848. Damals bemerkte Wertheim, dass es bei der Destillation mit Natronkalk in eine sauerstofffreie Base und einen stickstofffreien Körper gespalten wird, dessen säureartige Natur er aber noch nicht erkannte.

Später vervollkommneten Babo [1]) und Keller [2]) die Beobachtung Wertheims und spalteten das Alkaloid einfacher durch Kochen mit alkoholischem Kali in *Piperidin* und *Piperinsäure.*

$$\underset{\text{Piperin}}{C_{17}H_{19}NO_3} + H_2O = \underset{\text{Piperidin}}{C_5H_{11}N} + \underset{\text{Piperinsäure.}}{C_{12}H_{10}O_4}$$

Danach ist das Piperin als eine amidartige Verbindung von Piperidin und Piperinsäure aufzufassen. Diese Auffassung fand ihre Bestätigung in der partiellen Synthese des Piperins, welche Rügheimer im Jahre 1882 durch Erhitzen des Piperidins in Benzollösung mit Piperinsäurechlorid ausführte [3]).

$$\underset{\text{Piperidin}}{C_5H_{10}NH} + \underset{\text{Piperinsäurechlorid}}{ClOC.C_{11}H_9O_2} = \underset{\text{Piperin.}}{C_5H_{10}N.OC.C_{11}H_9O_2} + HCl$$

Die Konstitution und Synthese des Piperidins ist bekannt (s. p. 18); es bleibt also nur die Konstitution und Synthese der Piperinsäure zu erläutern.

Konstitution der Piperinsäure.

Die Konstitution der Piperinsäure ist durch Fittig aufgeklärt worden. Er stellte auf Grund der Oxydations- und Hydrierungsprodukte eine Strukturformel für dieselbe auf, die auch durch die Synthese ihre Bestätigung gefunden hat.

Fittig erhielt durch Oxydation der Piperinsäure mit Kaliumpermanganat einen Aldehyd, *Piperonal*, und durch weitergehende Oxydation die diesem entsprechende Säure, *Piperonylsäure.*

Die Piperonylsäure ist eine einbasische Säure; Salzsäure bei 170°, oder Wasser bei 210° zersetzen sie in *Protocatechusäure* und Kohle nach folgender Gleichung:

---

[1]) Ann. d. Chem. **54**, 255.

[2]) Journ. prakt. Chem. **72**, 53.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1390. Ann. d. Chem. **159**, 142.

$$\underset{\text{Piperonylsäure}}{C_8H_6O_4} = \underset{\text{Protocatechusäure.}}{C_7H_6O_4} + C$$

Synthetisch ist die Piperonylsäure von Fittig und Remsen, gewissermassen durch die Umkehrung dieser Reaktion, durch Erhitzen von Protocatechusäure mit Methylenjodid und Alkali dargestellt worden.

Da auch das Piperonal durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid den Aldehyd der Protocatechusäure liefert, so erklärte Fittig die Piperonylsäure für den Methylenäther der Protocatechusäure und das Piperonal für den Methylenäther des Protocatechualdehyds:

$$C_6H_3\begin{cases}OH\\OH\\COOH\end{cases} \quad C_6H_3\begin{cases}O\\O\\COOH\end{cases}\!\!>CH_2 \quad C_6H_3\begin{cases}OH\\OH\\C\langle{}^{H}_{O}\end{cases} \quad C_6H_3\begin{cases}O\\O\\C\langle{}^{H}_{O}\end{cases}\!\!>CH_2$$

Protocatechusäure Piperonylsäure Protocatechualdehyd Piperonal.

Nachdem dann noch der Nachweis geführt worden war, dass die Substituenten der Protocatechusäure die Stellung 1, 3, 4 einnehmen, war die Konstitution des Piperonals und der Piperonylsäure vollständig aufgeklärt.

Da sich die Piperinsäure von der Piperonylsäure durch ein Plus einer C_4H_4-Gruppe unterscheidet, so muss diese Gruppe noch in die Formel der Piperonylsäure eingefügt werden, und dies kann nur zwischen der Carboxylgruppe und dem Benzolring geschehen. Befände sie sich an irgend einer anderen Stelle, so würde sie bei der Oxydation ein zweites Carboxyl bilden müssen. Die Piperinsäure ist demnach

$$C_6H_3\begin{cases}O>CH_2 & (4)\\O & (3)\\C_4H_4.COOH & (1)\end{cases}$$

An der Konstitutionsaufklärung der C_4H_4-Gruppe haben besonders Fittig und Weinstein später auch Regel[1]) gearbeitet.

Aus dem Additionsvermögen der Piperinsäure für Brom ergibt sich, dass dieselbe zwei doppelte Bindungen besitzt.

Durch Einwirkung von Natriumamalgam entstehen aus der Piperinsäure, unter Addition von zwei Atomen Wasserstoff, zwei isomere Säuren von der Formel $C_{12}H_{12}O_4$, die *α-Hydropiperinsäure* und die *β-Hydropiperinsäure*. Die β-Verbindung ist auch fähig durch weitere Wasserstoffaddition in eine gesättigte Säure von der Formel $C_{12}H_{14}O_4$, die *Piperhydronsäure*, überzugehen.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 414.

Nun hat Regel für die β-Hydropiperinsäure durch das Studium ihrer Oxydationsprodukte folgende Konstitution aufgefunden:

$$C_6H_3\left\{\begin{array}{l}\left.\begin{array}{l}O\\O\end{array}\right>CH_2\\CH_2.CH_2.CH=CH.COOH\end{array}\right.$$

Die Konstitution der α-Hydropiperinsäure ist wahrscheinlich dann:

$$C_6H_3\left\{\begin{array}{l}\left.\begin{array}{l}O\\O\end{array}\right>CH_2\\CH=CH.CH_2.CH_2.COOH\end{array}\right.$$

Auf Grund dieser Reaktionen erklärte Fittig[1]) die Piperinsäure für eine αβ-γδ ungesättigte Säure, so dass ihr die Formel zukommt:

```
                    CH
                  //  \
         /O—C/         \CH
    CH2<      |          ||
         \O—C\          ||C.CH:CH.CH:CH.COOH
                  \\  /
                    CH
```

Piperinsäure.

Daraus folgt für das Piperin selbst die eingangs angeführte Konstitutionsformel.

Synthese des Piperins.

Wie erwähnt, lässt sich das Piperin aus seinen Spaltungsprodukten Piperidin und Piperinsäure wieder aufbauen (s. p. 20).

Das Piperidin ist bekanntlich schon vor längerer Zeit von Ladenburg synthetisch dargestellt worden.

Auch die Synthese der Piperinsäure hat Ladenburg in Gemeinschaft mit Scholtz ausgeführt, so dass nunmehr die Synthese des Piperins eine vollständige genannt werden kann.

Synthese der Piperinsäure[2]).

Ladenburg und Scholtz gingen dabei vom Piperonal aus, dessen Synthese aus Protocatechualdehyd, welcher ebenfalls synthetisch zu erhalten ist[3]), und Methylenjodid Wegscheider[4]) ausgeführt hat.

1) Ann. d. Chem. **172**, 134.
2) Ladenburg und Scholtz, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 2958.
3) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 2015.
4) Wien. Monatsh. **14**, 382.

Das Piperonal kondensiert mit Acetaldehyd beim Erwärmen in sehr verdünnter Natronlauge unter Bildung von *Piperonylacroleïn.*

Dieser Aldehyd geht durch mehrstündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid und essigsaurem Natron eine Kondensation mit Essigsäure ein unter Bildung von Piperinsäure.

$$CH_2\langle{}^{O-C}_{O-C}\ C_6\ C-CHO \xrightarrow{CH_3-CHO} CH_2\langle{}^{O-C}_{O-C}\ C_6\ C-CH{=}CH-CHO \xrightarrow{CH_3-COOH}$$

Piperonal — Piperonylacroleïn

$$CH_2\langle{}^{O-C}_{O-C}\ C_6\ C-CH{=}CH-CH{=}CH.COOH$$

Piperinsäure.

Nikotin.

α-Pyridyl-β-Tetrahydro-N-Methylpyrrol (?)

$$C_5H_4N-CH\langle{}^{N(CH_3)-CH_2}_{CH_2-CH_2}$$

Vorkommen, Eigenschaften, Geschichte.

Das Nikotin findet sich, an Aepfelsäure und Citronensäure gebunden, in den Tabaksblättern (Nicotiana Tabacum), je nach der Art in einer Menge von 0,6 bis 8 %. Im allgemeinen ist der Nikotingehalt der besseren Tabake geringer als der in den schlechteren Sorten.

Es ist eine farblose, ölige Flüssigkeit vom Siedep. 247°, spez. Gew. 1,011 (15°) und dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach links[1]). Es löst

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, Ref. 193.

sich leicht in Wasser, riecht unangenehm, schmeckt brennend und ist ein heftiges Gift.

Das Nikotin wurde 1828 von Posselt und Reimann entdeckt [1]). Die gegenwärtig angenommene Formel $C_{10}H_{14}N_2$ wurde von Melsens [2]) aufgestellt. Mit seiner Untersuchung haben sich verschiedene Forscher beschäftigt und wir wollen vorerst hervorheben, dass seine Umwandlungsreaktionen seit 1891 von Blau und besonders von Pinner studiert wurden. Die von dem letzteren aufgestellte Konstitutionsformel steht mit dem Verhalten des Nikotins im Einklang und hat 1895 durch Versuche von Amé Pictet und Crépieux, die wahrscheinlich zu einer Synthese des Nikotins führen werden, eine neue Stütze empfangen.

Abbau des Nikotins durch Oxydation.

Salpetersäure, Chromsäure oder Kaliumpermanganat oxydieren das Nikotin zu *Nikotinsäure* oder β-Pyridincarbonsäure [3]).

```
        CH
       /  \\
    HC//    \\C.CO₂H
     |        |
    HC\\      /CH
       \\   //
         N
```

Nikotinsäure = β-Pyridincarbonsäure.

Das Nikotin ist also eine β-Verbindung des Pyridins.

Durch Ferricyankalium oder besser durch Silberoxyd wird das Nikotin zu *Nikotyrin* [4]) oxydiert, welches höchst wahrscheinlich α-, β-Pyridylmethylpyrrol darstellt [5]).

```
                              CH₃
        CH                    N
       //\                  /   \
    HC//   \C ———————— C//      \\CH
     |      ||          ||        ||
    HC\\    /CH        CH ———————— CH
       \\  /
         N
```

Nikotyrin.

---

[1]) Magaz. für Pharmazie **24**, 138.

[2]) Ann. chim. phys. **9**, 465; Ann. d. Chem. **49**, 353.

[3]) Ann. d. Chem. **196**, 130.

[4]) Das Nikotyrin ist von Cahours und Etard entdeckt und von ihnen Isodipyridin genannt worden.

[5]) Vergl. Blau, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 2535.

Wasserstoffsuperoxyd führt das Nikotin in *Oxynikotin* $C_{10}H_{14}N_2O$ über [1]). Dieses ist zwar nicht das ursprüngliche Oxydationsprodukt des Nikotins, sondern die durch Polymerisation aus demselben entstehende Substanz.

Die Konstitution des Oxynikotins ist noch nicht völlig aufgeklärt. Nachdem aber Wolffenstein gezeigt hat, dass bei der Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Piperidin Amidovaleraldehyd entsteht, liegt es nahe, auch beim Nikotin die Reaktion ähnlich verlaufend anzunehmen. So kommt man zu dem Schluss, dass bei der Oxydation des Nikotins mittels Wasserstoffsuperoxyd eine Aufspaltung des Moleküls zu Aldehyd eintritt, und dass dieser Aldehyd sich polymerisiert.

```
                     CH3
      CH              N
HC        C ——— CH        CH2        H2O2
                                    ———→
HC        CH    H2C ——— CH2
      N

                     CH3
      CH             NH
HC        C ——— HC        CHO      Polymerisation    Oxynikotin
                                   ——————→
HC        CH    H2C ——— CH2
      N
```

Einwirkung von Brom auf Nikotin-Abbau der Bromverbindungen.

Bei der Einwirkung von Brom auf Nikotin [2]) entstehen zwei Bromderivate:

$C_{10}H_{10}Br_2N_2O$, genannt *Dibromcotinin* [3])
$C_{10}H_8Br_2N_2O_2$ „ *Dibromticonin.*

---

[1]) Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 61; **25**, 1428; **28**, 456.
[2]) Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 292.
[3]) Die Bezeichnungen Ticonin und Cotinin sind, wie leicht zu erkennen ist, durch Umstellung der Silben des Wortes Nikotin gebildet, aber allerdings nicht gerade glücklich gewählt.

Für die Aufklärung der Konstitution des Nikotinmoleküls ist die Zersetzung der beiden gebromten Verbindungen durch Basen entscheidend geworden.

Hiebei entstehen aus dem *Dibromcotinin* $C_{10}H_{10}Br_2N_2O$:

1. Methylamin, 2. Oxalsäure, 3. die Verbindung C_7H_7NO, wahrscheinlich β-Methylpyridylketon.

Aus dem *Dibromticonin* $C_{10}H_8Br_2N_2O_2$ entstehen:

1. Methylamin, 2. Malonsäure, 3. Nikotinsäure.

Aus diesen Thatsachen lässt sich die Konstitution des Nikotins in folgender Weise ableiten [1]):

I. Das Nikotin muss, wie im vorhergehenden (Verhalten bei der Oxydation) erwähnt worden ist, ein Pyridinderivat sein; II. das zweite Stickstoffatom im Nikotin muss mit Methyl verbunden sein; daraus folgte die Unhaltbarkeit der Annahme, dass das Nikotin von einem Dipyridin sich herleite.

Da III. in dem einen Falle neben Methylamin *Oxalsäure* $C_2H_2O_4$ und die Verbindung C_7H_7NO entstehen, im anderen dagegen neben Methylamin *Malonsäure* $C_3H_4O_4$ und die Nikotinsäure $C_6H_5NO_2$, so folgt, dass die drei Bruchstücke

```
     C
   /   \
 C       C.C.C,      —C.C—,     —N.CH3,
 |       |
 C       C
   \   /
     N
```

welche aus $C_{10}H_{10}Br_2N_2O$ sich bilden, so zusammengehören, dass der Kohlenstoff der Oxalsäure am letzten Kohlenstoff des C_7H_7NO sich befinden muss, denn sonst wäre es nicht möglich, dass aus $C_{10}H_8Br_2N_2O_2$ Nikotinsäure und Malonsäure sich bilden, also die Bruchstücke:

```
     C
   /   \
 C       C.C—,      —C.C.C—,     —N.CH3.
 |       |
 C       C
   \   /
     N
```

Folglich haben wir im Nikotin die zusammenhängende Gruppe:

```
   /   \
 |       C.C.C\
 |             >C  neben  N.CH3
 |           C/
   \   /
```

[1]) Vergl. *Pinner*, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 293 ff.

Berücksichtigt man nun ferner noch, dass das Nikotin eine bitertiäre Base ist [1]), so ergibt sich, dass dasselbe ein Kondensationsprodukt von Pyridin mit Methylpyrrolidin darstellt, dem die Konstitutionsformel

CH
H
HC C—C CH$_2$
HC CH CH$_2$
N N C
CH$_3$ H$_2$

zukommt [2]).

Auch die Konstitution des Dibromcotinins, $C_{10}H_{10}Br_2N_2O$ und des Dibromticonins $C_{10}H_8Br_2N_2O_2$ hat Pinner mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit abgeleitet [3]).

Da das Dibromcotinin $C_{10}H_{10}Br_2N_2O$ durch Basen sehr leicht Methylamin abspaltet, das Cotinin $C_{10}H_{12}N_{20}O$ selbst aber nicht, muss angenommen werden, dass beim Dibromcotinin das N.CH$_3$ mit zwei Kohlenstoffen wie bei den Säureimiden verbunden ist, während das Cotinin selbst es nicht ist. Dem genügt die Formel:

Br H$_2$
—C C
CHBr
N N CO
CH$_3$

Dibromcotinin.

Bei der Zersetzung durch Basen werden die beiden Bromatome durch

---

1) S. p. 30 ff.

2) Die von A. Estard aufgestellte Konstitutionsformel für Nikotin (s. z. B. Compt. rend. **117**, 170)

CH CH.CH$_2$.CH$_3$
C
HC CH$_2$
HC CH$_2$
C
N NH

hat sich als ganz unmöglich erwiesen und braucht deshalb nicht weiter diskutiert werden.

3) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 303.

Hydroxyl ersetzt, ausserdem wird unter Aufnahme der Elemente des Wassers Methylamin abgespalten und zunächst die Verbindung

O
||
C CH₂
CH.OH
N COOH

gebildet. Letztere aber zerfällt bei ihrer Entstehung in

O
||
C.CH₃
N

und $CHO.CO_2H$, in Methyl-β-Pyridylketon und Glyoxylsäure, welche selbstverständlich sofort in Oxalsäure und Glycolsäure übergeht.

Das Dibromticonin würde die Konstitution besitzen:

Br
C CO
CHBr
N N CO
CH₃

Dibromticonin.

Bei der Zersetzung durch Basen würde, indem zunächst die beiden Bromatome durch Hydroxyl ausgetauscht werden, unter Addition von Wasser folgender Prozess sich abspielen:

OH
C CO
CH.OH + $2H_2O$ =
N N CO
CH₃

COOH CH=O
CH.OH + $CH_3.NH_2$
N COOH

d. h. es würde zunächst neben Nikotinsäure und Methylamin der Halbaldehyd der Malonsäure entstehen. Letzterer muss sich aber sofort zu Malonsäure umlagern.

Reduktion des Nikotins.

Für die Auffassung des Nikotins als hydriertes Pyridylmethylpyrrol spricht auch sein Verhalten bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol nach der Ladenburgschen Methode. Es wird dabei in *Hexahydronikotin* [1]) verwandelt.

```
                                  CH3
         CH2                      N
       /     \                 /     \
   H2C         CH ———— CH         CH2
   H2C         CH2    CH2 ———————— CH2
       \     /
         N
         H
```

Hexahydronikotin.

Die Jodalkylate des Nikotins.

Die Einwirkung von Jodalkylen auf Nikotin wurde zuerst durch v. Planta und Kekulé [2]) 1853 und von Stahlschmidt [3]) 1854 studiert.

Beim Zusammenbringen des Nikotins mit einem Ueberschuss der betreffenden Alkyljodide hatten die genannten Forscher Körper von der Zusammensetzung $C_{10}H_{14}N_2(CH_3J)_2$ resp. $C_{10}H_{14}N_2(C_2H_5J)_2$ erhalten, die sie nur sehr kurz beschrieben. Aus diesen Versuchen schien hervorzugehen, dass das Nikotin eine bitertiäre Base sei, doch war der Beweis dafür nicht absolut einwandfrei.

Neuerdings ist das Studium der Additionsprodukte des Nikotins mit den Halogenalkylen von Pictet und Genequand wieder aufgenommen worden [4]).

Durch die Darstellung zweier verschiedener Additionsprodukte des Nikotins mit einem Molekül Jodmethyl, welche beide die Eigenschaften von Jodiden quaternärer Ammoniumbasen besitzen, konnten

[1]) Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 765.
[2]) Ann. d. Chem. **87**, 2.
[3]) Ebenda **90**, 222.
[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2117.

diese Forscher den endgiltigen Nachweis erbringen, dass beide Stickstoffatome des Nikotins tertiär gebunden sind.

Man kommt, unter Zugrundelegung der Pinnerschen Konstitutionsformel des Nikotins, für die beiden isomeren Monojodmethylate zu den Formeln:

I. C_5H_4N—CH·CH_2·CH_2·CH_2·N(J)(CH_3)CH_3 (Ring: CH—CH_2—CH_2—CH_2—N)

Nikotinmonojodmethylat

II. (C_5H_4N)(J)(CH_3)—CH·CH_2·CH_2·CH_2·N·CH_3 (Ring: CH—CH_2—CH_2—CH_2—N)

Nikotinisomonojodmethylat.

Das Nikotinmonojodmethylat entsteht, wenn man in verdünnter, methylalkoholischer Lösung äquimolekulare Mengen von Nikotin und Methyljodid vermischt.

Um zum Isomonojodmethylat zu gelangen, haben Pictet und Genequand denselben Weg eingeschlagen, der Skraup und Konek von Norwall zu den Isojodalkylaten des Cinchonins und des Chinins führte[1]) (s. diese). Sie bereiteten zuerst das Monojodhydrat des Nikotins; in diesem Salze muss offenbar das Jodwasserstoffmolekül an demselben Stickstoffatom gebunden sein, welches auch bei der Bildung des Monojodmethylats in Reaktion tritt und den stärker basischen Charakter besitzt. Durch Behandlung dieses Salzes mit Jodmethyl wird darauf ein Additionsprodukt $C_{10}H_{14}N_2 . HJ . CH_3J$ erhalten, in welchem folglich angenommen werden muss, dass das Molekül Methyljodid das zweite Stickstoffatom sättigt. Dieser Körper endlich lieferte, durch Zerlegung mittels Natriumcarbonat, das Nikotinisomonojodmethylat.

Die Oxydation des Isojodmethylates resp. des ihm entsprechenden Hydroxyds ergab ein Produkt[2]), welches sich als identisch erwies mit dem *Trigonellin*, dem Alkaloid, das Jahns[3]) 1885 in den Bockshornsamen entdeckte, und welches er später als identisch mit dem von Hantzsch[4]) auf synthetischem Wege dargestellten Methylbetaïn der Nikotinsäure

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 1968.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2123.
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 2518; **20**, 2839.
[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 31.

—CO | N——O | $\dot{C}H_3$

Trigonellin

erkannte.

Aus der Bildung des Trigonellins ist ersichtlich, dass die Beständigkeit des Pyridinringes im Nikotin durch Anlagerung der Gruppen CH_3 und OH an den Stickstoff keineswegs vermindert wird. Bei der Oxydation des Isomethylhydroxyds sowohl, als auch bei der Oxydation des Nikotins selbst wird allein der Pyrrolidinring angegriffen und in eine Carboxylgruppe umgewandelt, während der beständigere Pyridinring intakt bleibt. Es entsteht in letzterem Falle Nikotinsäure, in ersterem Falle das Methylhydroxyd der Nikotinsäure, welches durch Abspaltung eines Moleküls Wasser in das entsprechende Betaïn, das Trigonellin, übergeht:

$.C_5H_{10}N$ N CH_3 OH ⟶ . COOH N CH_3 OH ⟶ . CO N——O $\dot{C}H_3$

Addition von Benzoylchlorid an Nikotin[1]).

Nikotin addiert Benzoylchlorid, wahrscheinlich unter Aufspaltung des Pyrrolidinringes. Aus dem Additionsprodukt entsteht mit Salzsäure Nikotin zurück, während sich mit Natriumalkoholat eine sekundäre, mit dem Nikotin isomere Base, das *Metanikotin* bildet.

Das Metanikotin unterscheidet sich vom Nikotin durch seinen höheren Siedepunkt (275 bis 278°), durch seine geringere Flüchtigkeit mit Wasserdämpfen und seine geringere Löslichkeit in Aether. Zumeist aber dadurch, dass es eine sekundäre Base ist, denn es lässt sich, im Gegensatz zum Nikotin, in alkalischen Flüssigkeiten äusserst leicht in die Benzoylverbindung überführen. Dann ist sein Pikrat sehr leicht von dem des Nikotins zu unterscheiden und kann bequem zur Charakterisierung der Base benützt werden[2]).

[1]) Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 1376; **27**, 1053, 2861.

[2]) Genaue Angaben über die Eigenschaften des Metanikotins finden sich Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1055.

Die Entstehung des Benzoylchloridnikotins und seine Ueberführung in Metanikotin sind mit der von Pinner vorgeschlagenen Konstitutionsformel des Nikotins leicht zu erklären.

Da Nikotin schon bei wenig erhöhter Temperatur sich mit Benzoylchlorid vereinigt, da ferner der Pyrrolidinring sehr leicht aufgespalten wird, so kann man annehmen, dass durch die Vereinigung des Nikotins mit dem Benzoylchlorid eine Aufspaltung des Pyrrolidinringes eintritt und das Additionsprodukt die Konstitution besitzt:

$-CHCl-CH_2$
CH_2
N $N-CH_2$
$C_7H_5O \quad CH_3$

Wird aus dieser Verbindung, wie es mit Salzsäure thatsächlich geschieht, zuerst die Benzoylgruppe abgespalten, so entsteht zunächst die Verbindung

$-CHCl-CH_2$
CH_2,
N $H.N-CH_2$
CH_3

welche sofort Salzsäure (aus dem CHCl und dem $NHCH_3$) abspaltet und in Nikotin übergeht.

Wird dagegen, wie es bei der Einwirkung von Natriumalkoholat geschieht, zuerst Salzsäure aus dem Benzoylchloridnikotin abgespalten, so entsteht die Verbindung

$-CH=CH$
CH_2,
N $N-CH_2$
$C_7H_5O \quad CH_3$

welche bei der Entbenzoylierung lediglich

$$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-CH=CH-CH_2-CH_2-NHCH_3$$

Metanikotin =
Methyl-β-Pyridyl-δ-Butylenamin

liefert.

Synthese des Nikotyrins.

Die Pinnersche Annahme, dass im Nikotin neben dem Pyridin- auch ein Pyrrolring vorhanden ist, hat eine weitere Bestätigung gefunden durch die Versuche von Pictet und Crépieux[1]), die vielleicht zu einer Synthese des Nikotins führen werden.

Pictet und Crépieux stellten durch Erhitzen von β-Amidopyridin[2]) mit Schleimsäure *N-β-Pyridylpyrrol* dar.

$$\text{HC=CH-CH=N-CH=C.NH}_2 \longrightarrow \text{HC=CH-CH=N-CH=C}-N\langle(CH=CH-CH=CH)$$

Nach Analogie mit dem entsprechenden Acetyl-[3]) und Phenylpyrrol[4]) lagert sich das N-β-Pyridylpyrrol beim Erhitzen auf höhere Temperatur (Destillation durch schwachglühende Röhren) in *α-β-Pyridylpyrrol* um, aus dem mit Jodmethyl eine Verbindung entsteht, die höchst wahrscheinlich mit *Nikotyrinjodmethylat* identisch ist.

$$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-C-N\langle(CH=CH-CH=CH) \longrightarrow \text{C}_5\text{H}_4\text{N}-C-C\langle(NH) \longrightarrow$$

N-β-Pyridylpyrrol — α-β-Pyridylpyrrol

1) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 1904.

2) Das β-Amidopyridin wird aus Nikotinsäureamid durch Einwirkung von Kaliumhypobromit erhalten. (A. Philips, Chemiker Ztg. **18**, 642; F. Pollak, Wien. Monatsh. **16**, 45.)

3) Ciamician und Silber, Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 698.

4) Pictet und Crépieux, Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 1905.

Nikotyrinjodmethylat.

Pictet und Crépieux waren weiter bemüht, die Rückverwandlung des Nikotyrins in Nikotin zu bewerkstelligen [1]). Da die beiden Basen untereinander in derselben Beziehung stehen wie Pyrrol und Pyrrolidin

Nikotyrin

Nikotin

hat man zu diesem Zwecke vier Wasserstoffatome in den Pyrrolkern des Nikotyrins einzuführen, ohne zu gleicher Zeit den Pyridinkern zu hydrieren.

Diese Reduktion einer Hälfte des Moleküls erwies sich aber als nicht direkt ausführbar, da sich die beiden ungesättigten Ringe des Nikotyrins bei der Hydrierung durchaus ähnlich verhalten. Bei Anwendung schwacher Reduktionsmittel wird keiner angegriffen, bei energischer Hydrierung werden aber stets beide gleichzeitig reduziert.

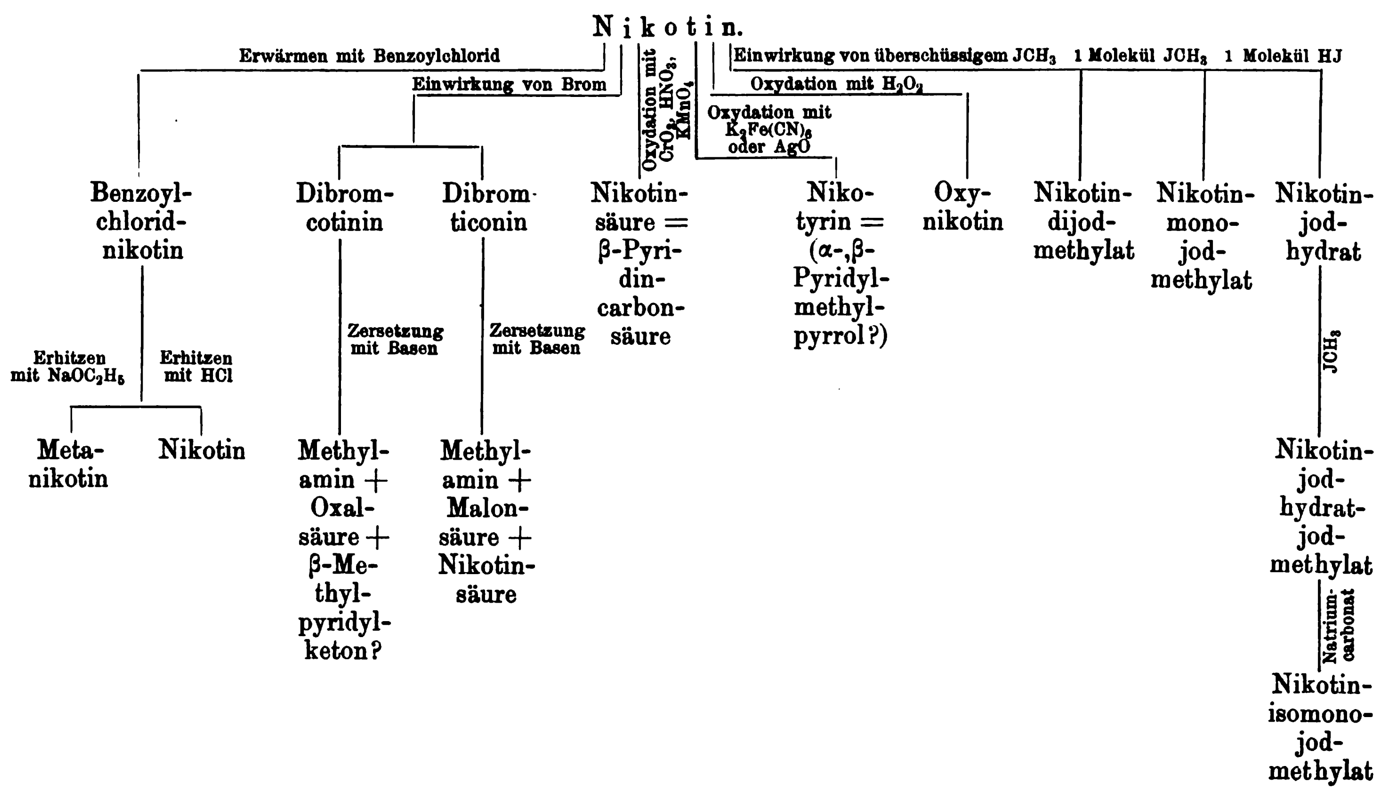
Führt man dagegen in den Pyrrolkern Jod ein, so wird dieser dadurch der Hydrierung leichter zugänglich als der unveränderte Pyridinkern.

Man erhält durch Einwirkung von Jod und Natronlauge auf Nikotyrin ein *Monojodnikotyrin*, dem wahrscheinlich folgende Formel zukommt:

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 31, 2018.

Spaltungen und Umwandlungen des Nikotins.



Diese Verbindung erwies sich als viel leichter reduzierbar als das Nikotyrin. Durch Reduktion derselben mit Zink und Salzsäure erhält man eine zweisäurige, bitertiäre Base, die mit Nikotin die grösste Aehnlichkeit zeigt, aber zwei Wasserstoffatome weniger enthält als dieses. Sie entspricht demnach nicht dem Pyrrolidin, sondern dem Pyrrolin und stellt ein *Dihydronikotyrin* dar, welches wahrscheinlich folgende Konstitution besitzt:

CH——CH_2
C——C CH_2
N
N
CH_3

Dihydronikotyrin.

Vielleicht gelingt es, durch weitere Reduktion dieser Base Nikotin zu erhalten.

II.

Alkaloide der Pyrrolidingruppe.

Vom N-Methylpyrrolidin leiten sich die verschiedenen Alkaloide der Atropin- und Cocaïngruppe ab.

Wir werden von diesen nur das Atropin und Cocaïn selbst eingehend besprechen.

Atropinalkaloide.

In manchen Solanumarten finden sich einige einander sehr ähnliche Alkaloide, von denen die beiden Isomeren:

das optisch inaktive *Atropin* und
das links drehende *Hyoscyamin*

die wichtigsten sind.

Letzteres lässt sich leicht sowohl durch Erhitzen auf den Schmelzpunkt als auch durch Behandeln mit Alkalien oder Alkalicarbonaten in ersteres überführen. Beide Basen sind also wahrscheinlich nur physikalisch-isomer.

In kleinen Mengen ins Auge gebracht, bewirken sie Pupillenerweiterung und finden daher in der Augenheilkunde als Mydriatica Verwendung.

Beide Basen finden sich im Bilsenkraut, im Stechapfel und der Tollkirsche neben weniger genau untersuchten Alkaloiden: *Belladonin, Hyoscin, Scopolamin, Apoatropin.*

Zwar ist noch nicht die Zusammensetzung bezw. Struktur von allen Atropinalkaloiden bekannt; doch kann als sicher festgestellte Thatsache angenommen werden [1]), dass in den verschiedenen Solanaceen aus den Gattungen Atropa, Hyoscyamus, Datura, Mandragora, Solanum, Anisodus mindestens zwei Alkaloide enthalten sind, von denen das

[1]) A. Pinnèr, Zentralbl. für praktische Augenheilkunde, **20**, 1—9.

eine $C_{17}H_{23}NO_3$, das andere $C_{17}H_{21}NO_4$ zusammengesetzt ist, so dass das zweite als Oxydationsprodukt des ersten betrachtet werden kann.

Das erstere, das Hyoscyamin, verwandelt sich, wie erwähnt, durch Einwirkung von Alkalien leicht in das isomere Atropin. Letzteres scheint in geringer Menge auch in einzelnen der genannten Pflanzen direkt vorzukommen, jedoch ist es ebenso leicht möglich, dass in der lebenden Pflanze stets nur Hyoscyamin enthalten ist, und das Atropin nachträglich in den abgestorbenen Pflanzenteilen sich bildet.

Die zweite Base ist das Hyoscin, welches durch Alkalien anscheinend eine ähnliche Umwandlung erleidet, wie das Hyoscyamin und dabei in inaktives Scopolamin übergeht.

Atropin.

```
CH2———————CH———————CH2
|          |        |
|          N . CH3  CH—O—CO—CH—C6H5
|          |        |        |
CH2———————CH———————CH2       CH2 . OH
```

Das Atropin, zuerst von Apotheker Mein in völlig reinem, krystallisirtem Zustand dargestellt (prismatische Nadeln vom Schmelzpunkt 115,5°), wurde bald darauf von Liebig näher untersucht, welcher die Zusammensetzung desselben richtig durch die Formel $C_{17}H_{23}NO_3$ ausdrückte.

Durch Salpetersäure wird ihm ein Molekül Wasser entzogen und *Apoatropin* $C_{17}H_{21}NO_2$ gebildet [1]).

1863 teilte K. Kraut mit, dass sich Atropin beim Kochen mit Barytwasser in *Tropin* und *Atropasäure* zersetze.

Ein Jahr später ermittelte Lossen, dass hiebei jedoch nicht zuerst Atropasäure $C_9H_8O_2$, sondern Tropasäure $C_9H_{10}O_3$ entstehe, und dass erstere sich dann erst aus letzterer unter Abspaltung von einem Molekül Wasser bilde. Mithin ist die Zerlegung des Atropins nichts anderes als die Verseifung eines Esters in Säure und Alkohol (basischen Alkohol), verläuft also nach folgender Gleichung:

$$\underset{\text{Atropin}}{C_{17}H_{23}NO_3} + H_2O = \underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} + \underset{\text{Tropasäure.}}{C_9H_{10}O_3}$$

Die der Gleichung entgegengesetzte Reaktion führte Ladenburg 1879 zur partiellen Synthese des Atropins; er konnte durch

[1]) Pesci, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 530, 1198; **16**, 243.

Behandeln des tropasauren Tropins mit Salzsäure das Atropin regenerieren.

Das Atropin stellt also den Tropasäureester des Tropins dar.

Die Frage nach der Konstitution des Atropins gliedert sich somit in zwei Abschnitte: In die Besprechung der Tropasäure und in diejenige des Tropins.

Die Tropasäure,

α-Phenylhydracrylsäure.

Kraut, der die Tropasäure zuerst erhalten hat, untersuchte die Produkte, welche bei der Oxydation derselben entstehen und erhielt Benzoësäure und Kohlensäure, während sie, mit schmelzendem Aetzkali behandelt, *Phenylessigsäure* und *Ameisensäure* liefert. Auf Grund dieser Beobachtungen gab er der Tropasäure eine Formel, nach der sie als substituierte Hydracrylsäure aufzufassen ist:

$$C_6H_5-CH<\begin{matrix}CH_2OH\\COOH\end{matrix}$$

Sie enthält nach derselben ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und ist auch in einer inaktiven, spaltbaren Modifikation und in zwei optisch aktiven Modifikationen bekannt.

Unter der Einwirkung wasserentziehender Mittel verliert sie leicht ein Molekül Wasser und verwandelt sich, je nach dem angewandten Agens, in *Tropid*, in *Atropasäure* oder in *Isatropasäure*. Beim Erhitzen der Säure für sich auf 160°, oder mit Salzsäure auf 180° bildet sich *Tropid*, wahrscheinlich ein Anhydrid von folgender Formel:

$$C_6H_5-CH<\begin{matrix}CH_2\\CO\end{matrix}>O$$

Tropid.

Beim Kochen mit Barytwasser auf 130° bildet sich *Atropasäure:*

$$C_6H_5-C\begin{matrix}\diagup\!\!\diagup CH_2\\ \diagdown COOH\end{matrix}$$

Atropasäure.

Endlich liefert Salzsäure beim Erhitzen auf 140° die *Isatropasäure*, wahrscheinlich ein Polymeres der Atropasäure von der empirischen Formel $C_{18}H_{16}O_4$ [1]).

[1]) Ladenburg, Ber. d. d. chem. Ges. **12**, 984; Ann. d. Chem. **217**, 74.

Die von **Ladenburg** und **Rügheimer** ausgeführte Synthese der Tropasäure[1]), welche die vorstehend angegebene Konstitution vollkommen bestätigte, ist aus nachstehender Formelreihe ersichtlich.

$$C_6H_5{-}CO{-}CH_3 \xrightarrow{PCl_5} C_6H_5{-}CCl_2{-}CH_3 \xrightarrow[\text{Lösung}]{\text{KCN in alkohol.}} C_6H_5{-}C(OC_2H_5)\begin{matrix}\diagup CH_3 \\ \diagdown CN\end{matrix}$$

Acetophenon — Acetophenonchlorid — Nitril der Atrolaktinäthylläthersäure

$$\xrightarrow{\text{Verseifung}} C_6H_5{-}C(OC_2H_5)\begin{matrix}\diagup CH_3 \\ \diagdown COOH\end{matrix} \xrightarrow{HCl} C_6H_5{-}C\begin{matrix}\diagup\!\!\diagup CH_2 \\ \diagdown COOH\end{matrix}$$

Atrolaktinathyläthersäure — Atropasäure

$$\xrightarrow{HOCl} C_6H_5{-}CCl\begin{matrix}\diagup CH_2OH \\ \diagdown COOH\end{matrix} \xrightarrow{\text{Reduktion}} C_6H_5{-}CH\begin{matrix}<CH_2OH \\ <COOH\end{matrix}$$

Chlortropasäure — Tropasäure.

Das Tropin.

```
CH2———CH———CH2
|      |     |
|    N.CH3  CH.OH
|      |     |
CH2———CH———CH2
```

Das Tropin krystallisiert in Tafeln, die in Wasser leicht löslich sind, bei 62° schmelzen und bei 229° unzersetzt destillieren.

Es wurde zuerst von Kraut[2]) erhalten; von Ladenburg[3]), Merling[4]) und neuerdings von Willstätter[5]) wurde es eingehend studiert.

Das Tropin ist eine tertiäre Base.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **13**, 376 u. 2041. Kraut, J. **1868**, 565. Merling, Ann. d. Chem. **209**, 1.

[2]) Ann. d. Chem. **128**, 280.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **12**, 942; **13**, 252, 608; **14**, 227, 1876, 2127, 2404; **15**, 1028, 1140; **16**, 1408; **17**, 152; **20**, 1647; Ann. d. Chem. **217**, 74; **279**, 344; Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 1060; **29**, 421.

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 1829; **15**, 288; **16**, 1238; **17**, 381; **24**, 3108; Ann. d. Chem. **216**, 329.

[5]) Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 393, 936, 1575, 1636, 2216, 2228; **30**, 731, 2679; **31**, 1202, 1534, 1819, 1587, 1672, 2498.

Bei der Destillation mit Kalk, Baryt oder Natronkalk bildet das Tropin Wasserstoff, Methylamin, wenig Trimethylamin und Kohlenwasserstoffe. Unter den letzteren finden sich Valerylen C_5H_8, Verbindungen von der Formel $(C_5H_6)_x$ und *Tropiliden* C_7H_8. Der Hauptverlauf dieser Reaktion lässt sich etwa durch folgende Gleichung ausdrücken:

$$\underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} = CH_3NH_2 + \underset{\text{Tropiliden.}}{C_7H_8} + H_2O$$

Nachweis des Alkoholhydroxyls im Tropin.

Mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor auf 140° erhitzt, liefert das Tropin eine jodierte Verbindung $C_8H_{15}NJ_2$, von Ladenburg *Tropinjodür* genannt; bei höherer Temperatur (150°) entsteht daraus eine sauerstofffreie Base $C_8H_{13}N$, das *Tropidin*.

$$C_8H_{15}NO + 2HJ = C_8H_{15}NJ_2 + H_2O$$
$$C_8H_{15}NJ_2 = \underset{\text{Tropidin.}}{C_8H_{13}N} + 2HJ$$

Das Tropidin bildet sich auch durch einfache Wasserentziehung aus dem Tropin, durch Erhitzen desselben mit Salzsäure auf 180°, mit Kali oder verdünnter Schwefelsäure:

$$C_8H_{15}NO = C_8H_{13}N + H_2O.$$

Diese Reaktionen zeigen, dass der Sauerstoff des Tropins darin in der Form eines Hydroxyls enthalten ist.

Da das Tropin eine tertiäre Base ist, also keinen mit dem Stickstoff verbundenen Wasserstoff enthält, muss es der Wasserstoff dieses Hydroxyls sein, der im Atropin durch ein Säureradikal ersetzt ist.

Bromwasserstoff verwandelt das Tropidin in Tropin zurück[1]: Diese Umwandlung des Tropidins in Tropin ist deshalb von grosser Bedeutung, weil es Einhorn[2]) gelungen ist, das Anhydroecgonin, ein direktes Cocaïnderivat, durch Apspaltung eines Moleküls Kohlensäure in Tropidin umzuwandeln, und so demnach das Cocaïn in Atropin übergeführt werden kann (s. p. 61).

[1]) Ladenburg, Ber. d. d. chem. Ges. 23, 1780, 2225.

[2]) Ladenburg, Ber. d. d. chem Ges. 23, 1338.

Nachweis des Pyridinringes im Tropin durch Reaktionen des Tropidins.

1. *Einwirkung von Brom auf Tropidin*[1].

Das nähere Studium der Bromeinwirkung auf Tropidin veranlasste Ladenburg, diese Base und folglich auch das Tropin und das Atropin als Pyridinderivate anzusehen.

Das bromwasserstoffsaure Tropidin, mit Brom auf 170 bis 180° erhitzt, bildet Bromwasserstoffsäure, Aethylenbromid und eine Verbindung $C_6H_5Br_2N$, welche Ladenburg *Methyldibrompyridin* nennt.

$$C_8H_{13}N . HBr + 8Br = C_2H_4Br_2 + 5HBr + C_6H_5Br_2N.$$

Wendet man einen Ueberschuss von Brom an, so erhält man statt dieses letzteren Produktes das *Dibrompyridin* von Hofmann.

Diese Thatsachen zeigen, dass das Tropidin als ein hydriertes Pyridin aufzufassen ist.

Noch andere Gründe sprechen für diese Auffassung.

2. *Abbau des Tropidins zum α-Aethylpyridin*[2].

Reduziert man Tropidin mit Zink und Salzsäure, so geht es in *Hydrotropidin* $C_8H_{15}N$ über, eine gesättigte Verbindung, deren Chlorhydrat im Salzsäurestrom unter Abspaltung von Chlormethyl *Nordihydrotropidin* $C_7H_{13}N$ bildet. Destilliert man Nordihydrotropidin über Zinkstaub, so entsteht *α-Aethylpyridin*[3], das bei der Oxydation *Picolinsäure* liefert[4].

Verhalten des Tropidins bei der erschöpfenden Methylierung und Umwandlung desselben in Benzylbromid.

Tropidin ist eine tertiäre Base. Es vereinigt sich mit einem Molekül Jodmethyl zu Tropidinmethylammoniumjodid, das durch Behandlung mit feuchtem Silberoxyd in Tropidinmethylammoniumhydroxyd übergeführt wird.

---

[1]) Ladenburg, Ann. d. Chem. **217**, 144.

[2]) Ladenburg, Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 1647.

[3]) Die nämliche Pyridinbase erhielt C. Stöhr beim Destillieren von Ecgonin mit Kali und Zinkstaub (Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 1126).

[4]) Im Anschluss an diese Reaktionen wäre noch zu erwähnen die Oxydation von Tetrabromtropinon zu Tribrompyridin durch Salpetersäure (Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 2228).

Beim Kochen ihrer wässerigen Lösung spaltet diese Verbindung Wasser ab, wobei eine Base von der Zusammensetzung eines Methyltropidins $\frac{C_8H_{12}}{CH_3}>N$ entsteht, die zum Unterschiede von einer ihr isomeren Verbindung, dem β-*Methyltropidin*, α-*Methyltropidin* genannt wurde. Dasselbe hat auch für synthetische Versuche Bedeutung erlangt (s. p. 57).

α-Methyltropidin kann durch nochmalige Behandlung mit Jodmethyl und Zerlegung des entstandenen Jodmethylates in *Tropiliden* C_7H_8 übergeführt werden.

Bei der erschöpfenden Methylierung des Tropins findet eine ähnliche Zersetzung statt.

Tropiliden addiert zwei Bromatome; sein Dibromid zerfällt beim Erhitzen auf 100° in Bromwasserstoff und Benzylbromid. Merling leitete aus diesem Verhalten die Bedingung ab, dass im Tropidin die Atomgruppe

$$\begin{array}{l} \quad\;\; / CH_2R \\ —CH \\ \quad\; C \end{array} > N$$

enthalten sein müsse [1]).

Beim Erhitzen mit Kali gibt das Tropidinjodmethylat *Tropilen* nach der Gleichung

$$C_8H_{13}N \,.\, CH_3J + KOH \;=\; NH(CH_3)_2 + C_7H_{10}O + KJ.$$

Abbau des Tropins durch Oxydation.

Durch Oxydation mit Chromsäure liefert der sekundäre Alkohol Tropin, das Keton *Tropinon* $C_8H_{13}NO$.

Das Tropinon gibt bei der Reduktion nicht wieder Tropin, sondern ein Isomeres desselben, ψ-*Tropin* genannt, welches auch aus einem Nebenalkaloid des Cocaïns (s. dieses) durch Spaltung entsteht [2]).

Durch weitere Oxydation mit Chromsäure gibt das Tropinon *Tropinsäure* $C_8H_{13}NO_4 = C_6H_{11}N(COOH)_2$, deren weitere Spaltung noch in nachfolgendem erörtert werden wird.

Die Tropinsäure entsteht auch aus dem Tropidin durch Oxydation mit Kaliumpermanganat.

Die bis jetzt besprochenen Reaktionen des Tropins haben für die Konstitutionsfrage desselben folgende wichtige Resultate ergeben:

1. Das Tropin ist ein hydrierter Pyridinabkömmling,

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 3110.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 1636, 2228.

der noch zwei ausserhalb des Pyridinringes stehende Kohlenstoffatome enthält.

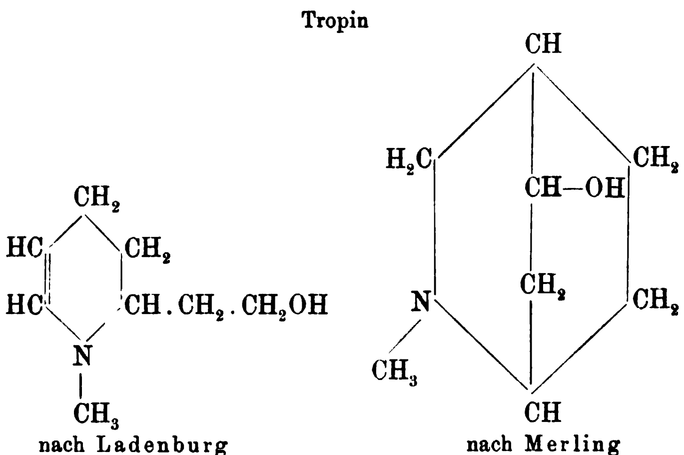
2. Es enthält eine Hydroxylgruppe und eine mit dem Stickstoff verbundene Methylgruppe und ist ein sekundärer Alkohol.

3. Aus der von Ladenburg bewirkten Ueberführung des Norhydrotropidins in α-Aethylpyridin folgt, dass das mit dem α-Kohlenstoffatom des hydrierten Pyridinringes verbundene Kohlenstoffatom ein dem hydrierten Pyridinringe nicht angehörendes Kohlenstoffatom bindet im Sinne des Symbols

```
      CH₂—C
     /
  —CH
     \
      N . CH₃
     /
    C
```

4. Die Bildung und die Zusammensetzung der zweibasischen Tropinsäure bei der Oxydation von Tropin mit Chromsäure lässt schliessen, dass auch das zweite Kohlenstoffatom der Seitenkette an ein Kohlenstoffatom des hydrierten Pyridinringes gebunden ist.

Auf Grund dieser Ergebnisse stellten nun Ladenburg[1]) im Jahre 1882 und Merling[2]) im Jahre 1892 folgende grundverschiedene Konstitutionsformeln auf.



nach Ladenburg (Ort der Doppelbindung unbestimmt).
nach Merling (Ort des Hydroxyls unsicher).

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1031; **20**, 1647.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 3108.

Nach Ladenburg wäre also das Tropin eine ungesättigte Verbindung, ein teilweise reduziertes Pyridinderivat mit offener Seitenkette.

Das Prinzip der grundlegenden Auffassung, welche Merling entwickelte, besteht darin, dass Tropin keine ungesättigte Verbindung mit offener Seitenkette ist, sondern dass es ein gesättigtes Doppelringsystem enthält, eine Kombination eines stickstoffhaltigen Ringes mit einem Polymethylenring.

Die weitere, in den letzten Jahren ausgeführte Untersuchung des Tropins verfolgte nun das Ziel, eine Entscheidung zwischen diesen beiden Ansichten herbeizuführen.

Zunächst sprachen die Resultate wider Ladenburgs und zu Gunsten Merlings Anschauung, indem dieselben bewiesen — wir wollen darauf nicht ausführlicher eingehen —, dass das Tropin eine gesättigte und bicyklische Verbindung ist und dass in dem wichtigen gemeinsamen Oxydationsprodukt der Atropin- und der Cocaïnreihe, in der Tropinsäure, die Dicarbonsäure eines gesättigten stickstoffhaltigen Ringsystems vorliegt.

Damit war die grundlegende ältere Ansicht von Ladenburg ausgeschlossen.

Das von Willstätter[1]) durchgeführte Studium von Ketonen der Tropingruppe, welche infolge ihrer grossen Reaktionsfähigkeit einen tieferen Einblick in den Bau des Moleküls gewährten als der träge Alkohol Tropin zu bieten vermochte, zeigte, dass auch die Merlingsche Anschauung unhaltbar sei.

Willstätter hat bewiesen, dass in dem aus Tropin durch gelinde Oxydation mit Chromsäure gewonnenen Keton, dem Tropinon, die Gruppe ($—CH_2—CO—CH_2—$) vorkommt. Daraus folgt dann weiter, dass das Tropin, der entsprechende Alkohol, die Gruppe ($—CH_2—CH(OH)—CH_2—$) enthält, was zur Annahme eines Pyrrolidinringes in demselben zwingt.

Nachweis der Gruppe ($—CH_2—CO—CH_2—$) im Tropinon[2]).

Der Beweis für die Gegenwart von zwei CH_2-Gruppen benachbart der CO-Gruppe im Tropinon wurde durch das Studium der folgenden Reaktionen geführt:

1. Einwirkung von Aldehyden auf Tropinon. Unter dem Einfluss von trockenem Chlorwasserstoff verbindet sich Tropinon mit

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 393, 936, 1575, 1636, 2216, 2228; **30**, 731, 2679.
[2]) Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2679.



zwei Molekülen Benzaldehyd zu einer Dibenzalverbindung gemäss der Gleichung:

$$C_8H_{13}NO + 2C_6H_5 . CHO = C_8H_9NO(CHC_6H_5)_2 + 2H_2O.$$

Dieselbe Verbindung entsteht bei Anwendung von sehr verdünnter Natronlauge in der Kälte.

Bei Anwendung von alkoholfreiem Natriumäthylat entsteht das *Dibenzaltropinon* als Nebenprodukt. Als Hauptprodukt bildet sich nach der Gleichung:

$$C_8H_{13}NO + 2C_6H_5 . CHO = (C_8H_{11}NO)\left\langle \begin{matrix} CH-C_6H_5 \\ \rangle O \\ CH-C_6H_5 \end{matrix} \right. + H_2O$$

ein Kondensationsprodukt, welches wahrscheinlich als Diphenyltetrahydro-γ-pyronderivat zu betrachten ist.

Während — abgesehen von den Monobenzalderivaten — bei Aceton und den Ringketonen [1]) einerseits nur Dibenzylidenderivate, bei fetten [2]), alkylierten und carboxylierten [3]) Acetonen aber Hydropyronderivate erhalten wurden, haben sich also die beiden verschiedenartigen Reaktionsprodukte beim Tropinon erhalten lassen, welches mithin allen Ketonen mit der Atomgruppe (—CH_2—CO—CH_2—), sowohl den aliphatischen wie den alicyklischen, in seinem Verhalten nahe steht.

Bei der Kondensation von Tropinon mit Furfurol entsteht auch nach der Gleichung:

$$C_8H_{13}NO + 2C_4H_3O . CHO = \underset{\text{Difuraltropinon.}}{C_8H_9NO(CH . C_4H_3O)_2} + 2H_2O$$

Aus dem Eintreten zweier Aldehydreste in das Tropinonmolekül muss gefolgert werden, dass in dem letzteren das Carbonyl mit zwei Methylengruppen in unmittelbarer Verbindung steht. Denn Claisen hat aus zahlreichen Untersuchungen den Satz abgeleitet, dass nur in solche Methyl- und Methylengruppen, die direkt mit Carbonyl verbunden sind, Aldehydreste eintreten können; dass also die Anzahl der in ein Keton einführbaren Aldehydradikale der Anzahl solcher, an Carbonyl gebundenen Methyl- und Methylengruppen des betreffenden Ketons entspricht. Diese an Ketonen mit offener Kette studierte Regelmässig-

---

[1]) Man vergl. z. B. K. Hobohm: Ueber die Einwirkung von Aldehyden auf Ketone, Inaug.-Diss., Halle 1897. D. Vorländer, Ber. d. d. chem Ges. **29**, 1836; **30**, 2261.

[2]) Vorländer und Hobohm, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 1352.

[3]) Petrenko-Kritschenko u. Stanischewsky, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 944; Petrenko-Kritschenko u. Arzibascheff, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 2051.



keit hat dann auch bei Ketonen der verschiedenen Polymethylene Bestätigung gefunden.

Da andere Verbindungen der Tropingruppe, welche keine CO-Gruppe enthalten, mit Aldehyden keine Kondensationsprodukte geben, kann dem methyltragenden Stickstoffatom keine Rolle bei dieser Kondensation zufallen.

2. Einwirkung von Oxalester auf Tropinon. Bei der Einführung von Säureradikalen in Ketone mit Hilfe von Natriumäthylat wirken bekanntlich Säureester bezw. ihre Natriumalkylatadditionsprodukte nur auf solche Ketone ein, welche der Formel $R.CO.CH_3$ oder $R.CO.CH_2.R$ entsprechen, niemals auf solche von der Formel $R.CO.CH<^R_R$ und zwar tritt in eine Methyl- oder Methylengruppe nur ein Säureradikal ein; daher lässt sich die Zahl der Säureradikale, welche mittels Natriumäthylat in ein Keton eingeführt werden können, als Massstab für die Zahl der Methylengruppen betrachten, die dem Carbonyl des Ketons direkt benachbart sind.

Die Einwirkung von Oxalester auf Tropinon entspricht vollkommen der Reaktion des Esters mit Aceton [1]).

Tropinon liefert nämlich bei der Behandlung mit Oxalester und Natriumäthylat den *Tropinonoxalester* nach der Gleichung:

$$C_8H_{13}NO + \begin{matrix} COOC_2H_5 \\ | \\ COOC_2H_5 \end{matrix} = C_8H_{12}NO.CO.COOC_2H_5 + C_2H_5OH.$$

Dieser Tropinonmonooxalester enthält offenbar noch eine mit dem Carbonyl unmittelbar verbundene Methylengruppe, denn er geht bei der Einwirkung von Chlorwasserstoff und Amylnitrit in eine gelbgefärbte Isonitrosoverbindung über und liefert bei weiterer Kondensation mit Oxalester und alkoholfreiem Natriumäthylat den *Tropinondioxalester* nach der Gleichung:

$$C_8H_{12}NO.CO.COOC_2H_5 + \begin{matrix} COOC_2H_5 \\ | \\ COOC_2H_5 \end{matrix} = C_2H_5OH$$

$$+ (NH_9C_5)\begin{matrix} \diagup \\ \\ \diagdown \end{matrix}\begin{matrix} CH.CO.COOC_2H_5 \\ | \\ CO \\ | \\ CH.CO.COOC_2H_5 \end{matrix}$$

Das Verhalten des Tropinons gegen Oxalester spricht also wieder für die Existenz der Gruppe ($.CH_2.CO.CH_2.$) in diesem Keton.

[1]) Claisen und Stylos, Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 2188.

3. Einwirkung von Amylnitrit auf Tropinon. Bei der Einwirkung von Amylnitrit und Eisessigchlorwasserstoff bei niedriger Temperatur entsteht *Diisonitrosotropinon:*

$$C_8H_{13}NO + 2C_5H_{11}NO_2 + HCl = NH_9C_8O(NOH)_2 . HCl + 2C_5H_{11}OH.$$

Die eingehende Untersuchung der Verbindung ergab die Gegenwart von zwei Isonitrosogruppen und also die Gegenwart der Gruppe

—C—CO—C—
 ‖   ‖
NOH   NOH

. Das steht wieder mit der Merlingschen Formel des Tropins, nämlich mit der Annahme nur einer dem Carboxyl des Tropinons direkt benachbarten Methylengruppe in unbedingtem Widerspruch. Von den Argumenten gegen die Merlingsche Konstitutionsauffassung ist die Existenz des Diisonitrosotropinons das ausschlaggebendste.

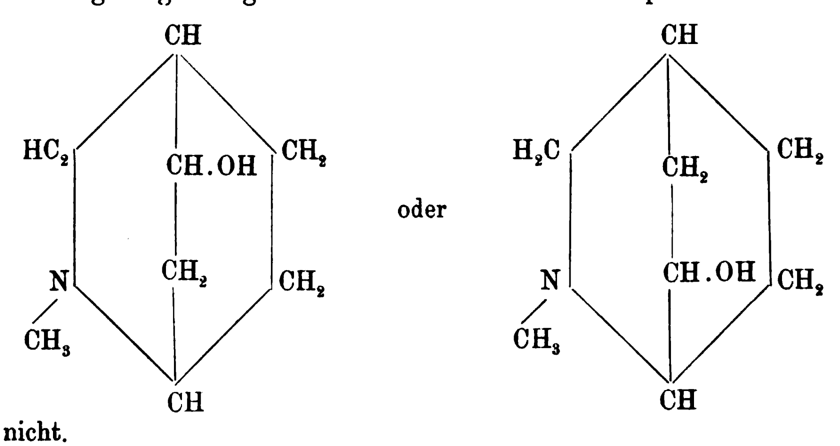
4. Einwirkung von Diazobenzol auf Tropinon. In essigsaurer Lösung reagiert Tropinon stets mit zwei Molekülen Diazobenzol.

$$C_8H_{13}NO + 2C_6H_5 . N_2OH = C_{20}H_{21}N_5O + 2H_2O.$$

Diese Umsetzung des Tropinons kann zwar nicht als selbständiges Beweismittel für das Vorhandensein der Gruppe —CH_2—CO—CH_2— betrachtet werden. Doch bildet sie im Zusammenhang mit den vorstehend geschilderten Reaktionen eine Ergänzung derselben.

Durch die angeführten Resultate ist also bewiesen, dass im Tropinon die Atomgruppierung (—CH_2.CO.CH_2—) enthalten ist, folglich in den beiden dem Keton entsprechenden isomeren Alkoholbasen Tropin und ψ-Tropin die Gruppe (—CH_2.CH(OH).CH_2—).

Dieser Forderung genügt aber, wie leicht ersichtlich, die von Merling vorgeschlagene Konstitutionsformel des Tropins



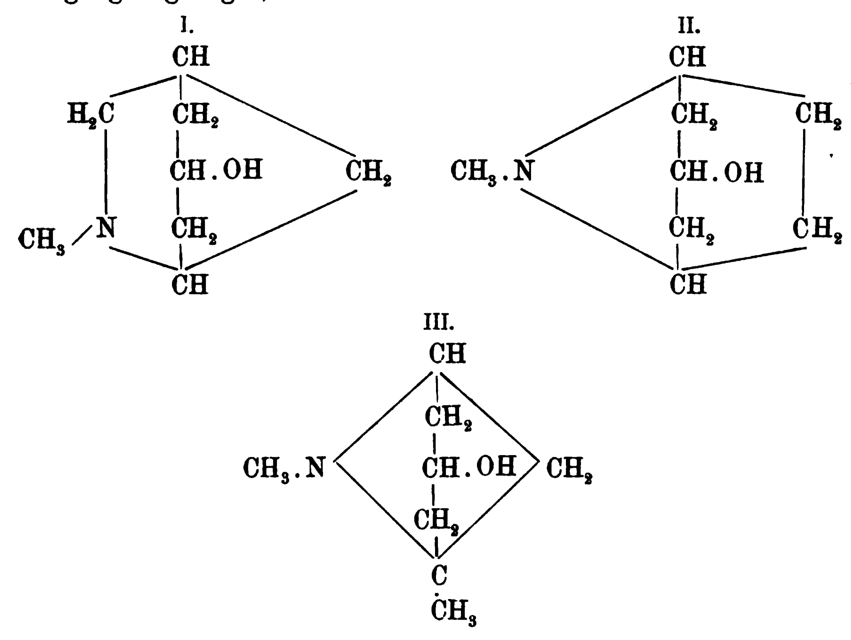
nicht.

Aus der ohne Kohlenstoffverlust stattfindenden Oxydation von Tropinon und Tropin zur Tropinsäure und aus den Eigenschaften dieser gesättigten, zweicarboxyligen Säure geht hervor, dass im Tropin die Kette $CH_2.CH(OH).CH_2$ beiderseits an Kohlenstoff gebunden ist, dass also folgende Atomgruppierung im Tropin existiert:

$$>C.CH_2.CH(OH).CH_2.C<$$

Die endständigen Kohlenstoffatome dieser Kette sind mit den Restbestandteilen des Moleküls verbunden, nämlich mit der Gruppe $N.CH_3$, ferner mit zwei Kohlenstoff- und sechs Wasserstoffatomen, und zwar zu einem aus zwei Ringsystemen kombinierten Gebilde, weil andernfalls das Tropin keine gesättigte Verbindung sein könnte.

Es sind nun überhaupt nur drei Formeln möglich, die diesen Bedingungen genügen, nämlich:



Die Formel III ist auszuschliessen, da sie sich mit verschiedenen Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen in der Tropinreihe, z. B. mit der Oxydation des Tropilens zu Adipinsäure [1]), nicht in Einklang bringen lässt.

---

[1]) Ladenburg, Ann. d. Chem. **217**, 139. Ciamician u. Silber, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 486.

Die beiden noch übrigen Formeln haben das Gemeinsame, dass nach ihnen im Tropin der Pyrrolidinring enthalten ist und die Tropinsäure als Abkömmling des N-Methylpyrrolidins erscheint.

Zu Gunsten der Formel II hat dann endgiltig der erst vor kurzem von Willstätter durchgeführte Abbau von Alkaloiden der Tropinreihe zur normalen Pimelinsäure entschieden.

Da also dieser Abbaureaktion eine grosse Bedeutung beizumessen ist, wollen wir sie im einzelnen erörtern.

Abbau von Alkaloiden der Tropinreihe zur normalen Pimelinsäure.

Der Abbau der Alkaloide der Tropinreihe zur normalen Pimelinsäure ist auf doppelte Weise durchgeführt worden: einmal durch Sprengung des Siebenringes, Eliminierung des Stickstoffs aus dem entstehenden Pyrrolidinderivat und Sättigung der Kohlenstoffkette, und nach der zweiten Methode durch Ausschaltung des Stickstoffs, Sättigung des Cycloheptanringes und Sprengung desselben. Die zweite Methode wird beim Cocaïn besprochen werden (s. p. 63).

Abbau der Tropinsäure zur normalen Pimelinsäure[1].

Tropin (s. p. 43) und das später (p. 60) zu besprechende Ecgonin liefern nach den Untersuchungen von G. Merling[2] und C. Liebermann[3] bei der Oxydation durch Chromsäure zweicarboxylige Verbindungen, Tropinsäuren ($C_8H_{13}NO_4$), welche sich allein durch ihr optisches Verhalten unterscheiden: das Oxydationsprodukt des Tropins ist inaktiv, dasjenige des Ecgonins rechtsdrehend.

Aus diesen Tropinsäuren hat R. Willstätter durch erschöpfende Methylierung nach A. W. Hofmanns Methode ein und dieselbe Spaltungssäure gewonnen, welche die Zusammensetzung $C_5H_6(COOH)_2$ besitzt und sich durch die Fähigkeit, vier Atome Brom unter Bildung einer gesättigten Verbindung zu addieren, als eine Diolefindicarbonsäure erweist. Aus dieser ungesättigten Säure entsteht bei der Reduktion mit Natriumamalgam in ätzalkalischer Lösung neben einer teilweise reduzierten Säure ein gesättigtes Reduktionsprodukt von der Zu-

---

[1]) Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1534.
[2]) Ann. d. Chem. **216**, 329.
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 2518 u. **24**, 606.

sammensetzung $C_7H_{12}O_4$, welche sich als identisch mit *normaler Pimelinsäure*

$$HOOC.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.COOH$$

erwies.

Hieraus geht mit Bestimmtheit hervor, dass die aus Tropinsäure erhaltene, ungesättigte Spaltungssäure die normale, unverzweigte Kohlenstoffkette einer Heptadiëndisäure enthält, entsprechend der Konstitutionsformel:

$$HOOC.CH:CH.CH:CH.CH_2.COOH.$$

Die Struktur der Kohlenstoffkette in dieser Formel ist sicher, die Lage der beiden Doppelbindungen dagegen noch unbewiesen.

Auch für die Konstitution der Tropinsäure ist die Isolierung der Pimelinsäure in der letzten Phase des Abbaues entscheidend. Merling betrachtete die Tropinsäure ursprünglich als α-β'-Dicarbonsäure des N-Methylpiperidins. Willstätter zog später, gestützt auf die Reaktionen des Tropinons, für die Tropinsäure verschiedene Formeln einer N-Methylpyrrolidincarbonessigsäure in Betracht. Nun vermag der Bildung von Pimelinsäure aus Tropinsäure die Merlingsche Formel einer Methylpiperidin-α-β'-Dicarbonsäure nicht Rechnung zu tragen. Auch von den übrigen Annahmen ist es nur eine einzige, welche mit der Bildung der normalen Heptandisäure im Einklang steht: die Tropinsäure ist die α-α'-Carbonessigsäure des N-Methylpyrrolidins

```
              CH3
               N
              / \
HOOC.CH2.HC     CH.COOH
           |     |
         H2C-----CH2
```

Tropinsäure.

Für den Abbau derselben zur Pimelinsäure durch erschöpfende Methylierung und schliessliche Reduktion ergibt sich folgende Formulierung:

```
               CH3 J CH3
                  \|/
                   N
                  / \
CH3OOC.CH2.HC       CH.COOCH3   Aetznatron
             |       |          ---------->
           H2C-------CH2
```

Tropinsäureesterjodmethylat

$$\begin{array}{c} CH_3\ CH_3 \\ \diagdown\ \diagup \\ N \\ | \\ CH_3OOC.CH_2.HC\quad CH.COOCH_3 \\ HC\text{———}CH_2 \end{array} \longrightarrow$$

Methyltropinsäureester

$$\begin{array}{c} CH_3OOC.CH_2.CH{:}CH.CH_2.CH.COOCH_3 \\ | \\ N\text{—}J \\ \diagup\ |\ \diagdown \\ CH_3\ CH_3\ CH_3 \end{array} \xrightarrow{\text{Aetznatron}}$$

Methyltropinsäureesterjodmethylat

$$CH_3OOC.CH_2.CH{:}CH.CH{:}CH.COOH$$

$$\xrightarrow{\text{Reduktion}} COOH.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.COOH$$

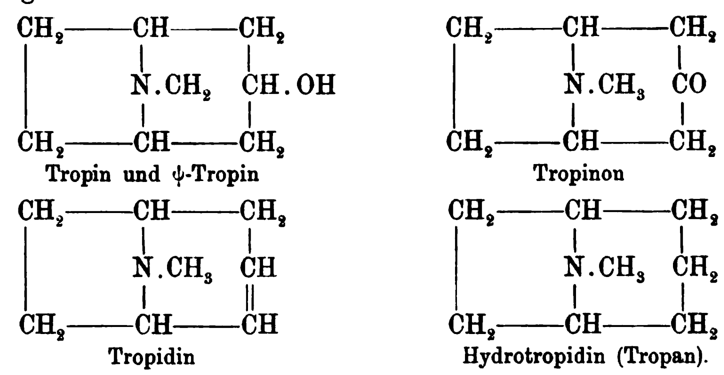
Pimelinsäure.

Der Abbau der Tropinsäure zur normalen Pimelinsäure beweist, dass das Tropin die unverzweigte Kohlenstoffkette der Pimelinsäure enthält in Form des Kohlenstoffsiebenringes. Das Tropinon muss den siebengliedrigen Suberonkomplex

$$\begin{array}{l} C.C.C \\ \dot{C}.C.C \end{array}\!\!>CO$$

enthalten. In der That ist es gelungen, den Cycloheptanring aus einem Alkaloid dieser Reihe glatt herauszuschälen (s. Abbau des Ecgonins zum Suberon p. 62).

Es ergeben sich somit für die Verbindungen der Tropingruppe die folgenden Strukturen:



Gemäss dieser Konstitutionsformeln enthalten also die Verbindungen der Tropingruppe die Kombination eines

N-Methylpyrrolidin- und N-Methylpiperidinkernes zu einem System, dessen Peripherie ein aus sieben Kohlenstoffatomen bestehender Ring bildet.

Während das Tropin nach Merlings Formel als Piperidin- und Hydrobenzolderivat zu betrachten war, erscheint es nunmehr als Derivat des Pyrrolidins und Piperidins und Cycloheptans. Es ist hier zum ersten Male die Existenz des Kohlenstoffsiebenrings in einer Reihe natürlicher organischer Verbindungen beobachtet.

Für die Grundsubstanz der Verbindungen der Tropingruppe, das gesättigte Hydrotropidin, schlägt Willstätter den Namen Tropan vor, in Analogie mit den Namen „Menthan" oder „Terpan" und „Camphan" in der Terpenreihe (Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2692). Bei Anwendung dieser Nomenklatur auf die wichtigsten Verbindungen der Tropingruppe ergeben sich für dieselben einfache Bezeichnungen.

Auch G. Ciamician und P. Silber haben Vorschläge für eine einheitliche Nomenklatur der Gruppe des Tropins („N-Methyltropolin") gemacht (Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 481). Da aber nach dieser Nomenklatur den praktisch wichtigsten Verbindungen die kompliziertesten Bezeichnungen zufallen, dürfte sie wenig Anklang gefunden haben.

In der nachfolgenden Tabelle sind für die wichtigsten Substanzen der Gruppe die üblichen Benennungen mit der von Ciamician und Silber vorgeschlagenen und mit der von der Bezeichnung „Tropan" für die Grundsubstanz abgeleiteten zusammengestellt:

Uebliche Bezeichnung	Vorschlag von Ciamician und Silber	Tropan-Nomenklatur
Hydrotropidin	N-Methyltropanin	Tropan
Tropidin	N-Methyltropenin	Tropen
Tropin	N-Methyltropolin	Tropanol
Tropinon	N-Methyltroponin	Tropanon
Tropigenin	Tropolin	Nortropanol
Norhydrotropidin	Tropanin	Nortropan

Die vorstehenden Konstitutionsformeln für die Alkaloide der Tropingruppe tragen dem Abbau dieser Substanzen sowohl zur Pyrrol-, wie auch zur Pyridinreihe Rechnung.

So z. B. beruht die von Ladenburg [1]) durchgeführte Umwandlung von Norhydrotropidin in α-Aethylpiridin durch Destillation mit

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 1647.

Zinkstaub auf der Sprengung des Pyrrolidinringes durch Wasserstoffaufnahme und Dehydrogenisation des Piperidins.

```
H2C——CH——CH2              H2C——C====CH
|    |    |                |    |     |
|    NH   CH2    ——→       |    N     CH
|    |    |                |    ||    ||
H2C——CH——CH2               H3C  CH————CH
```

Auch die verschiedenen stickstofffreien Spaltungsprodukte, welche von der Tropingruppe derivieren, lassen sich mit der vorstehenden Auffassung von der Konstitution des Tropins gut erklären.

Die Mehrzahl dieser stickstofffreien Verbindungen entsteht, wie erwähnt, durch Jodmethylatspaltungen, also durch gelinde Reaktionen.

So z. B. ist die erschöpfende Methylierung der Grundsubstanz Tropan (Hydrotropidin), welche von Willstätter durchgeführt wurde[1], in folgender Weise zu formulieren:

```
     CH2——CH——CH2                      CH2——CH====CH
     |    | /CH3 |                      |           |
I.   |    N<-CH3 CH2    = H2O +        |           CH2
     |    | \OH  |                      |           |
     CN2——CH——CH2                      CH2——CH——CH2
                                            |
                                            N(CH3)2
Hydrotropidinmethylammonium-          Methylhydrotropidin
hydroxyd
```

```
     CH2——CH====CH                                   CH2——CH====CH
     |          |                                    |          |
II.  |          CH2    = H2O + N(CH3)3               |          CH2
     |          |                                    |          |
     CH2——CH——CH2                                   CH2——CH====CH
          | /CH3                                    Hydrotropiliden[2].
     HO—N<-CH3
          \CH3
Methylhydrotropidinmethyl-
ammoniumhydroxyd
```

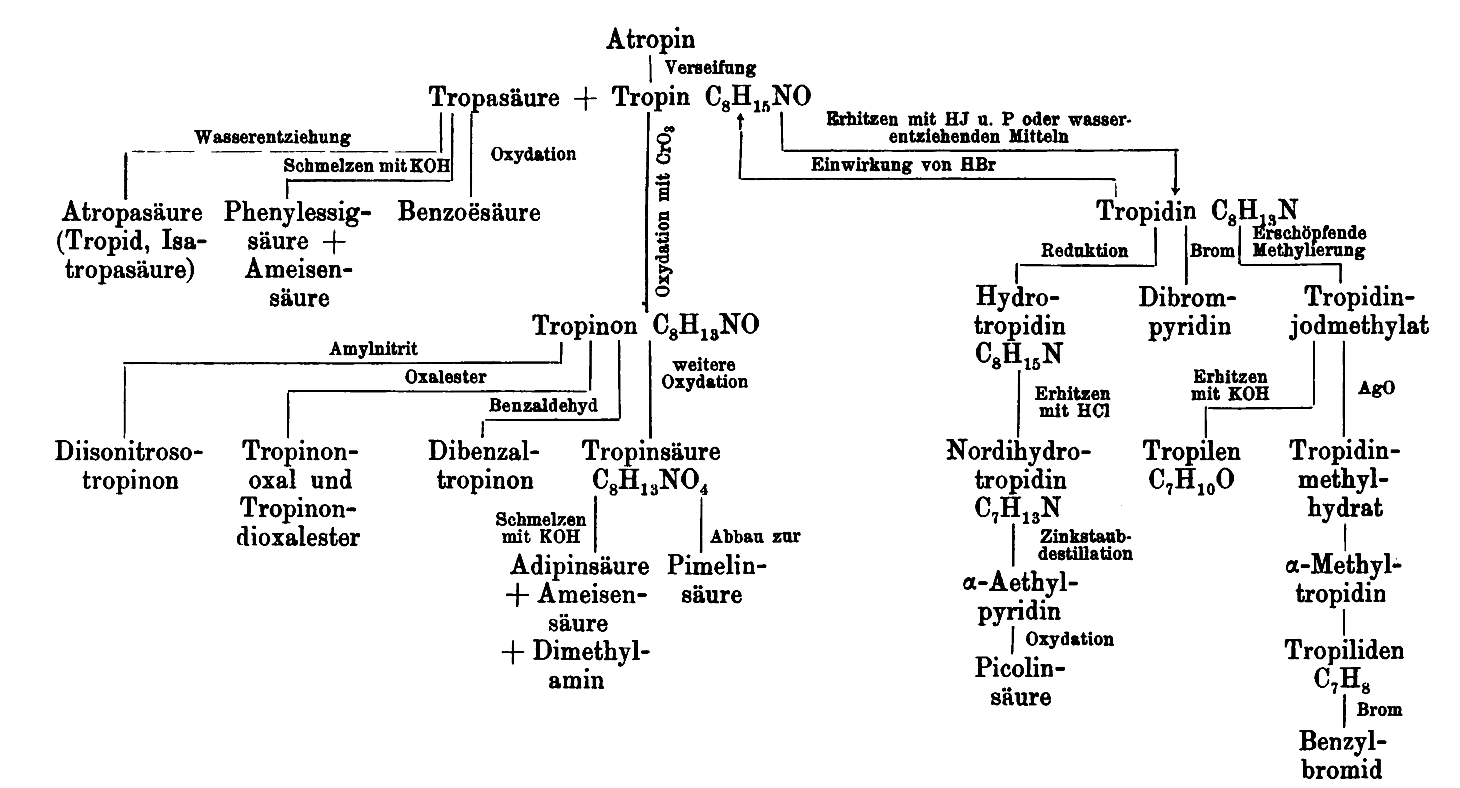
Der bei der erschöpfenden Methylierung von Tropidin und Tropin durch Ladenburg und später Merling erhaltene Kohlenwasserstoff Tropiliden ist höchst wahrscheinlich ein Cycloheptatriën von der Formel

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 30, 721.

[2]) Hypothetisch ist der Ort der Doppelbindungen in den angeführten Spaltungsprodukten.

Wichtige Spaltungen und Umwandlungen des Atropins.



$$
\begin{array}{lcl}
HC\text{———} & CH & \text{═══}CH \\
\| & & \quad | \\
\| & & \quad CH_2 \\
\| & & \quad | \\
HC\text{———} & CH & \text{═══}CH
\end{array}
$$

Tropiliden.

Die für das Tropin angenommene Konstitutionsformel lässt sich also mit allen Beobachtungen und Thatsachen in befriedigender Weise in Einklang bringen.

Konstitution des Atropins.

Da sich, wie eingangs erwähnt, das Atropin vom Tropin durch Substitution des Hydroxylwasserstoffatomes durch das Radikal der Tropasäure ableitet, ergibt sich nunmehr für dasselbe logischerweise die Formel:

$$
\begin{array}{lllll}
CH_2\text{———} & CH\text{———} & CH_2 & & \\
| & | & | & & \\
| & N.CH_3 & CH\text{—}O\text{—}CO\text{—} & CH\text{—}C_6H_5 & \\
| & | & | & | & \\
CH_2\text{———} & CH\text{———} & CH_2 & CH_2\text{—}OH &
\end{array}
$$

Zur Erleichterung der Uebersicht sind die wichtigsten Spaltungen und Umwandlungen des Atropins auf p. 55 noch einmal zusammengestellt.

Ueber die Synthese des Atropins.

Nachdem die Tropasäure synthetisch gewonnen (s. p. 40) und aus Tropin und Tropasäure das Atropin wieder aufgebaut worden ist (s. p. 38), liegt bereits eine partielle Synthese desselben vor.

Zur völligen Synthese dieses Alkaloids fehlt noch die künstliche Darstellung des Tropins. Man darf wohl hoffen, dass dieselbe in nicht zu ferner Zeit gelingen wird, nachdem die Konstitution des Tropins jetzt festgestellt ist und in der Pyrrolgruppe verschiedene synthetische Methoden zur Verfügung stehen.

Allerdings kann das Tropin, wie bereits angedeutet, aus einem seiner Abbauprodukte wieder aufgebaut werden.

Partielle Synthese des Tropins.

Das bei der erschöpfenden Methylierung des Tropins entstehende α-Methyltropidin verbindet sich nach Merling[1]) mit zwei Molekülen Chlorwasserstoff zum Hydrochlor-α-Methyltropidinchlorhydrat, aus welchem Natronlauge die freie Base, *Hydrochlor-α-Methyltropidin*, abscheidet. Diese wandelt sich alsbald in *Tropidinmethylammoniumchlorid* um, das bei der Destillation in Tropidin[2]) und Chlormethyl zerfällt. Die Rückverwandlung des Tropidins in Tropin, die sich bei der Einwirkung von Bromwasserstoffsäure auf Tropidin vollzieht, ist, wie erwähnt, von Ladenburg[3]) ausgeführt worden.

$$\begin{array}{ccccc} CH_2 & - & CH & - & CH_2 \\ | & & | & & | \\ | & \begin{matrix} CH_3 \\ HO \end{matrix}> & N.CH_3 & & CH \\ | & & | & & \| \\ CH_2 & - & CH & - & CH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{ccccc} CH_2 & - & CH & = & CH \\ | & & & & | \\ | & & & & CH \\ | & & & & \| \\ CH_2 & - & CH & - & CH \\ & & | & & \\ & & N(CH_3)_2 & & \end{array} \longrightarrow$$

Tropidinmethylammonium-oxydhydrat — α-Methyltropidin

$$\begin{array}{ccccc} CH_2 & - & CH_2 & - & CH.Cl \\ | & & & & | \\ | & & & & CH \\ | & & & & \| \\ CH_2 & - & CH & - & CH \\ & & | & & \\ & & N(CH_3)_2 & & \end{array} \longrightarrow \begin{array}{ccccc} CH_2 & - & CH & - & CH_2 \\ | & & | \diagup CH_3 & & | \\ | & & N \leftarrow CH_3 & & CH \\ | & & | \diagdown Cl & & \| \\ CH_2 & - & CH & - & CH \end{array}$$

Hydrochlor-α-Methyltropidin — Tropidinmethylammoniumchlorid

$$\begin{array}{ccccc} CH_2 & - & CH & - & CH_2 \\ | & & | & & | \\ | & & N.CH_3 & & CH \\ | & & | & & \| \\ CH_2 & - & CH & - & CH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{ccccc} CH_2 & - & CH & - & CH_2 \\ | & & | & & | \\ | & & N.CH_3 & & CH.OH \\ | & & | & & | \\ CH_2 & - & CH & - & CH_2 \end{array}$$

Tropidin — Tropin.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 3110.

[2]) Diese Rückbildung von Tropidin aus Hydrochlor-α-Methyltropidin hat auch bei der Untersuchung über die Konstitution des Tropins eine Rolle gespielt. Merling stützte darauf die Annahme, dass im Tropidin die Atomgruppe

$$\begin{array}{l} \quad CH_2R \\ -\dot{C}H \\ -C \end{array} > N-$$

enthalten sei (vergl. Merling, Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 3110; Ladenburg Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 1060).

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 1780.

Tropeïne.

Es muss noch erwähnt werden, dass sich das Tropin ebenso wie mit Tropasäure auch mit anderen Säuren esterifizieren lässt. Auf diese Weise sind von Ladenburg eine Reihe von Verbindungen, die sogenannten Tropeïne [1]), hergestellt worden, welche dem Atropin, zum Teil auch in ihrer physiologischen Wirkung, nahe verwandt sind.

Unter ihnen ist das aus Tropin und Mandelsäure entstehende *Phenylglykolyltropeïn* $C_8H_{14}N(O.CO.C_7H_7O)$, *Homatropin* genannt (Schmp. 95 bis 98°), bemerkenswert, da es wegen seiner weniger lang andauernden mydriatischen Wirkung an Stelle des Atropins in Form seines Bromhydrates Anwendung findet.

Man hat die Beobachtung gemacht, dass nur diejenigen Tropeïne eine mydriatische Wirkung besitzen, deren Säureradikal ein alkoholisches Hydroxyl enthält. Diejenigen, welche kein alkoholisches Hydroxyl oder ein Phenolhydroxyl besitzen, üben auf die Pupille keine Veränderung aus.

Tropeïne der Triacetonaminreihe.

Fussend auf die nahen Beziehungen des Tropins zu den synthetischen Basen der Triacetonaminreihe, auf welche E. Fischer [2]) zuerst bei seinen Versuchen über Triacetonalkamin aufmerksam gemacht hat, hat neuerdings Harries [3]) Tropeïne der Triacetonaminreihe dargestellt.

Unter ihnen hat besonders das

Phenylglykolyl-N-Methyl-β-Vinyldiacetonalkamin,

$O.CO.CH(OH).C_6H_5$
$\dot{C}H$
H_2C CH_2
$CH_3.HC$ $C<\begin{smallmatrix}CH_3\\CH_3\end{smallmatrix}$
N
$\dot{C}H_3$

---

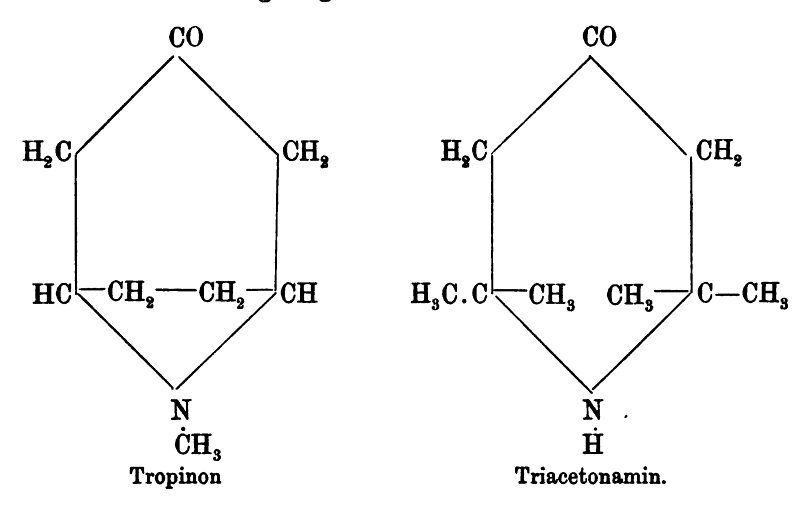
[1]) Ladenburg, Ann. d. Chem. **217**, 82; ferner Ber. d. d. chem. Ges. **27**, R. 202; Ber. d. d. chem. Ges. **28**, R. 492.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **16**, 1604.

[3]) Ann. d. Chem. **296**, 328.

Euphtalmin [1]) genannt, als ein kräftiges, die Accommodation nicht beeinflussendes Mydriaticum Bedeutung erlangt.

Diese Analogieen in der physiologischen Wirkung finden ihre Erklärung in den nahen Beziehungen, welche zwischen Triacetonamin (sowie Vinyldiacetonamin) und Tropinon herrschen. Beide sind α-α′-substituierte γ-Piperidone von ganz ähnlicher Struktur, wie folgende Formelzusammenstellung zeigt:



Tropinon Triacetonamin.

l-Cocaïn.

$$
\begin{array}{lll}
CH_2 \text{———} & CH \text{———} & CH.COOCH_3 \\
| & | & | \\
| & N.CH_3 & CH.O.COC_6H_5 \\
| & | & | \\
CH_2 \text{———} & CH \text{———} & CH_2
\end{array}
$$

Die Blätter von Erythroxylon coca enthalten eine Reihe von Alkaloiden, die in chemischer Beziehung eng miteinander verwandt sind. Es seien genannt das l-Cocaïn, d-Cocaïn, Tropacocaïn, Cinnamylcocaïn, Truxilline und Hygrin.

Unter diesen stellt das l-Cocaïn das wertvollste und wichtigste dar. Es ist ein vorzüglich lokal anästhesierendes Mittel und findet als salzsaures Salz vielfache Anwendung.

Das Cocaïn wurde 1860 von Niemann [2]) isoliert. Es besitzt

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 665.

[2]) Arch. d. Pharm. **108**, 130, 291; Ann. d. Chem. **114**, 213.

nach Lossen[1]) die Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ und krystallisiert aus Alkohol in Prismen vom Schmelzpunkt 98°.

Seine Lösungen besitzen einen schwach bitteren Geschmack, reagieren alkalisch und lenken die Polarisationsebene nach links ab.

Das Cocaïn ist eine tertiäre Base.

Es stellt gleich dem Atropin einen Ester dar.

Spaltung des Cocaïns durch Verseifung, Ueberführung in Ecgonin.

Zur Verseifung des Cocaïns genügt schon einfaches Kochen mit Wasser[2]), wodurch es sich in *Benzoylecgonin* und Methylalkohol spaltet.

$$\underset{\text{Cocaïn}}{C_{17}H_{21}NO_4} + H_2O = \underset{\text{Benzoylecgonin.}}{C_{16}H_{19}NO_4} + CH_3OH$$

Wendet man hiebei statt des Wassers konzentrierte Mineralsäuren oder Barytwasser an, so wird auch das Benzoylecgonin verseift, so dass man schliesslich als Spaltungsprodukte Ecgonin $C_9H_{15}NO_3$, Benzoësäure und Methylalkohol erhält:

$$\underset{\text{Cocaïn}}{C_{17}H_{21}NO_4} + 2H_2O = \underset{\text{Ecgonin.}}{C_9H_{15}NO_3} + C_6H_5.COOH + CH_3.OH$$

Aus dieser Spaltung ergibt sich, dass das Ecgonin eine Säuregruppe und gleichzeitig eine Alkoholgruppe besitzt, von denen die erstere im Cocaïn methyliert, die letztere benzoyliert ist. Das Cocaïn ist Benzoylecgoninmethylester.

Das Cocaïn kann auch wieder aus Ecgonin, aus Benzoylecgonin und aus Ecgoninmethylester aufgebaut werden, indem man Ecgoninmethylester benzoyliert oder Benzoylecgonin mit Methylalkohol esterifiziert[3]).

Die Frage nach der Konstitution des Cocaïns ist also zurückgeführt auf diejenige nach der Struktur des Ecgonins.

---

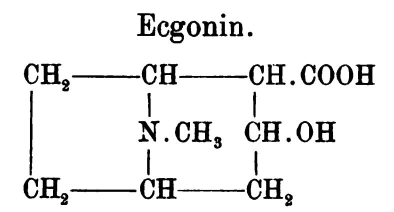
[1]) Ann. d. Chem. **133**, 351.

[2]) Paul, Ber. d. d. chem. Ges. **19**, R. 29; Einhorn, Ber. d. d. chem. Ges. **21**, 47.

[3]) Auf diese Weise lassen sich einige Nebenalkaloide des Cocaïns: *Cinnamylcocaïn, Truxilline* (Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 783 Anm.) technisch verwerten, die durch Spaltung Ecgoninmethylester und Ecgonin liefern (Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2960, R. 953).



Ecgonin.



Die im vorstehenden (p. 52) gewonnene Erkenntnis der Konstitution des Tropins entscheidet auch über die Frage nach der Konstitution des Ecgonins, da ein Derivat desselben, das *Anhydroecgonin*, durch die Untersuchungen Einhorns als Carbonsäure des Tropidins erkannt worden ist.

Beweise, dass das Ecgonin das Ringsystem des Tropans enthält.

1. *Ueberführung von Anhydroecgonin in Tropidin.*

Während Ladenburg aus dem Tropin durch Erhitzen desselben mit Salzsäure Tropidin erhielt:

$$\underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} = \underset{\text{Tropidin}}{C_8H_{13}N} + H_2O$$

gelang es Einhorn[1]), dieselbe Verbindung aus Ecgonin darzustellen.

Beim Erwärmen mit wasserentziehenden Mitteln verliert das Ecgonin ein Molekül Wasser und geht in *Anhydroecgonin* über:

$$\underset{\text{Ecgonin}}{C_9H_{15}NO_3} = \underset{\text{Anhydroecgonin}}{C_9H_{13}NO_2} + H_2O$$

welches beim Erhitzen mit Salzsäure auf ca. 280° Kohlensäure abgibt und Tropidin bildet:

$$\underset{\text{Anhydroecgonin}}{C_9H_{13}NO_2} = \underset{\text{Tropidin.}}{C_8H_{13}N} + CO_2$$

Wir haben bereits (auf p. 41) erwähnt, dass dieses Resultat für die Umwandlung von Cocaïn in Atropin von besonderer Bedeutung ist: das Tropidin kann durch Einwirkung von Bromwasserstoffsäure wieder in Tropin und dieses, wie p. 38 erläutert ist, in Atropin übergeführt werden.

Das Anhydroecgonin ist also eine Carbonsäure des Tropidins.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 399; **23**, 1338.

2. Eine weitere Stütze für die Annahme, dass das Ecgonin das Ringsystem des Tropans enthält, liegt, wie p. 50 erörtert ist, in der von C. Liebermann [1]) ausgeführten Oxydation des Ecgonins zu Tropinsäure und in dem Abbau derselben zur normalen Pimelinsäure [2]).

Ein schöner Beweis für diese Annahme liegt endlich noch darin, dass es Willstätter gelungen ist, den Cycloheptanring glatt aus dem Ecgonin herauszuschälen.

3. *Abbau des Ecgonins (Cocaïns) zum Suberon und Oxydation des letzteren zur Pimelinsäure* [3]).

Den Ausgangspunkt hiezu bildet die Stammsubstanz der Ecgoningruppe, das *Hydroecgonidin* [4]) $C_9H_{15}NO_2$, das durch Reduktion von Anhydroecgonin $C_9H_{13}NO_2$ dargestellt werden kann, und sich mit Hilfe der erschöpfenden Methylierung in eine ungesättigte Carbonsäure von der Zusammensetzung $C_7H_9.CO_2H$, die *Hydrotropilidencarbonsäure*, überführen lässt.

Bei der Reduktion mit Natrium in äthylalkoholischer Lösung nimmt diese Säure vier Atome Wasserstoff auf, unter Bildung einer gesättigten Carbonsäure $C_7H_{13}.CO_2H$, der *Cycloheptancarbonsäure.*

Aus dieser gesättigten Hydrosäure entsteht nach der Bromierungsmethode von Hell-Volhard-Zelinsky ein α-Bromderivat $C_7H_{12}Br.CO_2H$, welches bei der Behandlung mit Barytwasser das Brom gegen Hydroxyl austauscht und neben anderen Produkten die *α-Oxycycloheptancarbonsäure* $C_7H_{12}(OH).CO_2H$ liefert.

Diese Oxysäure liess sich durch Oxydation mit Bleisuperoxyd glatt überführen in das gesättigte cyklische Keton von der Formel $C_7H_{12}O$, das sich als identisch erwies mit dem Cycloheptanon aus Korksäure, dem

Suberon

$$\begin{array}{l} CH_2-CH_2-CH_2\diagdown \\ | \qquad\qquad\qquad\quad\; >CO \\ CH_2-CH_2-CH_2\diagup \end{array}$$

Das *Suberon* kann mittels Salpetersäure oxydiert werden zu normaler *Pimelinsäure.* Die Reihe der Umwandlungen, die vom Cocaïn

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 1338.

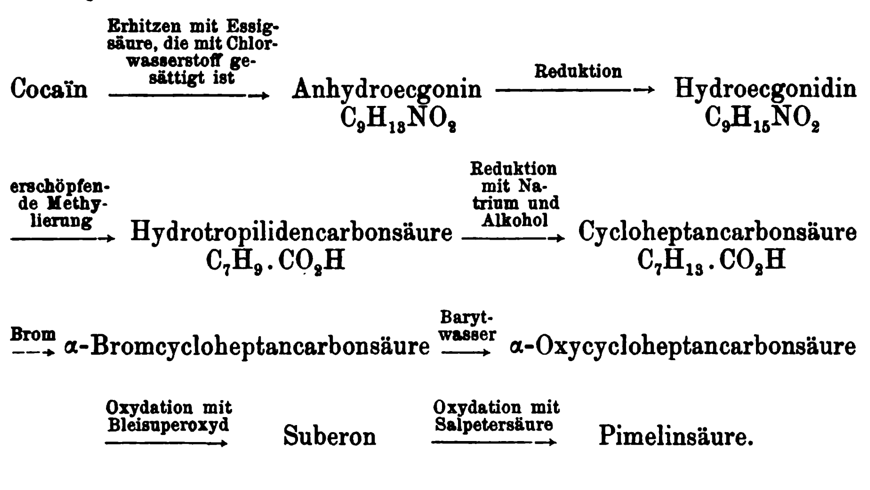
[2]) Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1534.

[3]) Willstätter, Chemiker-Zeitung Cöthen **1898**, 836; Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2498.

[4]) Die Bezeichnung Hydroecgonidin für das Dihydroanhydroecgonin ist gebildet in Analogie mit dem um die CO_2-Gruppe ärmeren Hydrotropidin.



zum Suberon geführt haben, sind in nachfolgendem Schema noch einmal zusammengefasst. Sie beweisen, dass das Ecgonin und die übrigen Alkaloide der Tropangruppe Derivate des Cycloheptans mit der Brücke $N.CH_3$ sind.



Gemäss diesen nahen Beziehungen zwischen Tropin und Ecgonin haben die für das Ecgonin aufgestellten Formeln das Schicksal der Tropinformeln geteilt.

Zunächst hat Merling gelegentlich seiner Arbeit „über die Konstitution des Tropidins“ eine Formel für das Anhydroecgonin aufgestellt [1]).

Später lehrte die Untersuchung von Einhorn und Tahara „über die Konstitution des Anhydroecgonins“ den Abbau desselben zur p-Toluylsäure kennen [2]).

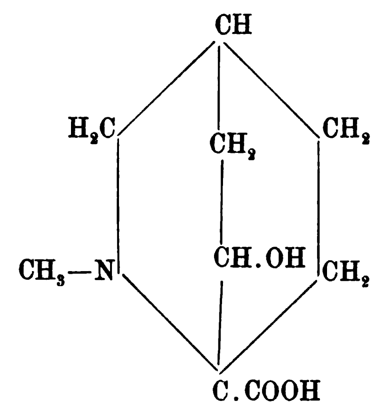
---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 3113.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 324. Obgleich dieser Abbau keinen wesentlichen Beitrag zur Beurteilung der Konstitution des Ecgonins lieferte, sei hier doch auf denselben hingewiesen, weil er auf einer auffälligen, strenger Analogie entbehrenden Jodmethylatspaltung beruht und weil er Anlass gab zur Vervollständigung unserer Kenntnisse vom Verhalten der Ecgoninderivate bei der erschöpfenden Methylierung nach A. W. Hofmanns Methode, deren Bild in keiner Gruppe von Basen mannigfaltiger und interessanter ist als in der Tropin- und Ecgoninreihe. (Man vergl. die Untersuchungen von Einhorn und seinen Schülern, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 324; **27**, 2823; Ann. d. Chem. **280**, 96; von Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 702; **31**, 1546, 2500.)

Nach Einhorn und Tahara (Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 324) lässt sich das

Aber die hieraus abgeleitete Formel



Ecgonin nach Einhorn und Tahara

und die Folgerungen bezüglich der Stellung der Substituenten im Ecgonin mussten aufgegeben werden, nachdem in den Verbindungen der Tropangruppe der Cycloheptanring nachgewiesen war.

Jodmethylat des Anhydroecgoninäthylesters durch Kochen mit Natronlauge spalten in *Dimethylamin* und eine stickstofffreie, ungesättigte Säure von der empirischen Formel $C_8H_8O_2$, welche ursprünglich *p-Methylenmonohydrobenzoësäure* genannt wurde. Bezüglich der Konstitution dieser Säure haben die Ansichten wiederholt gewechselt, bis Willstätter (Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2500) nachwies, dass in ihr eine *Cycloheptatriëncarbonsäure* entsprechend der Formel

$$HOOC.HC\begin{cases} CH{=}CH-CH \\ \qquad\qquad\quad \| \\ CH{=}CH-CH \end{cases}$$

sog. Methylendihydrobenzoësäure = Cycloheptatriëncarbonsäure

vorliegt. Sie kann zur Terephtalsäure abgebaut werden.

Es sei hervorgehoben, dass sich bei dieser Spaltung des Anhydroecgonins und auch bei der des Ecgonins die Phase nicht hat festhalten lassen, welche der Bildung von Dimethylpiperidin aus N-Methylpiperidin, oder von Methyltropidin aus Tropidin entspricht. Im Gegensatz zu Ecgonin und Anhydroecgonin liefert aber das Dihydroanhydroecgonin (Hydroecgonidin genannt) bei der Hofmannschen Reaktion eine derartige Zwischenverbindung (Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 702). Im Endprodukt aber entspricht der Abbau des Hydroecgonidins nicht nur der erschöpfenden Methylierung von Piperidin und Tropidin sondern auch der Spaltung von Ecgonin und Anhydroecgonin.

So ist dies ein lehrreiches Beispiel dafür, wie geringe Unterschiede in der Zusammensetzung der Jodmethylate das Verhalten derselben beeinflussen. Auch noch andere in der Litteratur der cyklischen Basen vorliegende Beispiele lehren dies.

Ecgonin ist vielmehr eine Alkoholcarbonsäure des Hydrotropidins [1]) (Tropans):

$$\begin{array}{ccccc} CH_2 & — & CH & — & CH_2 \\ | & & | & & | \\ | & & N.CH_3 & & CH_2 \\ | & & | & & | \\ CH_2 & — & CH & — & CH_2 \end{array}$$

Stellung der Hydroxyl- und Carboxylgruppe im Ecgonin [2]).

Zur Ermittelung der Stellung der Hydroxyl- und Carboxylgruppe im Ecgonin diente die Eliminierung der Carboxylgruppe aus dem Dihydroanhydroecgonin, Hydroecgonidin genannt, $C_9H_{15}NO_2$, der Carbonsäure des Tropans, welche Willstätter durch Reduktion von Anhydroecgonin dargestellt hat [3]).

Im Hydroecgonidin wurde sowohl nach der Methode von A. W. Hofmann durch Einwirkung von Hypobromid auf das Amid, als auch nach der Methode von Th. Curtius [4]) über Hydrazid, Azid und Harnstoff, die Carboxylgruppe durch die Amidogruppe ersetzt.

In beiden Fällen wurde dieselbe zweisäurige Base, das *Isotropylamin* $C_8H_{16}N_2$, erhalten.

Dieses Isotropylamin ist wesentlich verschieden von den den Alkoholen Tropin und ψ-Tropin entsprechenden, geometrisch isomeren Tropylaminen

$$\begin{array}{ccccc} CH_2 & — & CH & — & CH_2 \\ | & & | & & | \\ | & & N.CH_3 & & CH.NH_2 \\ | & & | & & | \\ CH_2 & — & CH & — & CH_2 \end{array}$$

welche durch Reduktion des Tropinonoximes entstehen.

Daraus ergibt sich, dass im Hydroecgonidin und Ecgonin das Carboxyl an ein anderes Kohlenstoffatom des Tropankernes gebunden ist, als das Hydroxyl des Tropins.

Es gelang Willstätter und Müller ferner, durch gelinde Oxydation mit Chromsäure Ecgonin unter Abspaltung von Kohlen-

---

[1]) Der Pyridinring ist in demselben direkt auch dadurch nachgewiesen, dass C. Stöhr beim Destillieren von Ecgonin mit Kali und Zinkstaub α-Aethylpyridin erhielt (Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 1126).

[2]) Willstätter und Müller, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2655.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 702.

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 778.

säure in Tropinon überzuführen, also in dasselbe Keton $C_8H_{13}NO$, welches auch das erste Oxydationsprodukt von Tropin und ψ-Tropin bildet.

Es wird durch diese Bildung von Tropinon ein brauchbarer Weg gegeben für die Ueberführung von Cocaïn in sein Nebenalkaloid Tropacocaïn, sowie in Atropin.

Insbesondere wird aber für die Konstitutionsfrage durch diese Reaktion bewiesen, dass das Hydroxyl im Ecgonin den gleichen Ort einnimmt wie im Tropin und ψ-Tropin.

Was nun die verschiedenen Möglichkeiten der gegenseitigen Stellung von Hydroxyl- und Carboxylgruppe betrifft, so ist in erster Linie die α-Stellung ausgeschlossen. Zunächst weil bei der Einwirkung von Chromsäure auf Ecgonin intermediär eine Ketonsäure entsteht. Ferner durch die Isomerie des Isotropylamins und der Tropylamine und ausserdem durch die wesentlichen Unterschiede zwischen Ecgonin und dem α-Ecgonin, welches Willstätter aus Tropinon durch Blausäureanlagerung synthetisch dargestellt hat[1] (s. p. 69).

$$\begin{array}{lllll}
CH_2 & — & CH & — & CH_2 \\
| & & | & & | \\
| & & N.CH_3 & & C(OH).COOH \\
| & & | & & | \\
CH_2 & — & CH & — & CH_2
\end{array}$$

α-Ecgonin.

Gegen die Auffassung des Ecgonins als γ-Oxysäure spricht die Schwierigkeit, eine entsprechende Ketonsäure zu erhalten und vor allem die leicht stattfindende Abspaltung von Kohlensäure bei dem in der ersten Phase der Einwirkung von Chromsäure gebildeten Oxydationsprodukte.

Dieses Verhalten steht nur im Einklang mit der allein noch übrig bleibenden Annahme der β-Stellung.

Ausserdem zeigt auch von vornherein die ziemlich glatte Bildung von Tropinsäure, einer α_1- α_2-Carbonessigsäure des N-Methylpyrrolidins, bei der Oxydation von Ecgonin mittels Chromsäure, dass die beiden Substituenten (OH) und (COOH) dem Piperidinsegmente ($CH_2 . CH_2 . CH_2$) des Tropans angehören.

Somit folgt: **Das Ecgonin ist eine β-Carbonsäure des Tropins,** entsprechend nachstehender Konstitutionsformel:

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 2216.

```
CH2———CH———CH.COOH
|      |     |
|     N.CH3 CH.OH
|      |     |
CH2———CH———CH2
```

Ecgonin.

Hieraus ergeben sich nun für das *Anhydroecgonin*, welches leicht durch Wasserabspaltung aus Ecgonin entsteht, zwei mögliche Strukturformeln:

```
              I.                                 II.
CH2———CH———CH.COOH              CH2———CH———C.COOH
|      |     |                  |      |    ||
|     N.CH3 CH                  |     N.CH3 CH
|      |    ||                  |      |     |
CH2———CH———CH                   CH2———CH———CH2
```

von welchen Willstätter und Müller der mit I bezeichneten Formel mit der Doppelbindung in Δ^2 den Vorzug geben, weil der Umstand, dass diese Formel die Existenz von drei asymmetrischen Kohlenstoffatomen voraussetzt, die optische Aktivität des Anhydroecgonins am besten erklärt. Besonders folgt die Formel I aus der Jodmethylatspaltung, durch welche die δ-Cycloheptatriëncarbonsäure entsteht [1].

Die Konstitution des Cocaïns.

Für das Cocaïn, den Benzoylecgoninmethylester ergeben die vorstehenden Erörterungen somit die eingangs angeführte Formel

```
CH2———CH———CH.COOCH3
|      |     |
|     N.CH3 CH.O.COC6H5
|      |     |
CH2———CH———CH2
```

Cocaïn.

Das Cocaïn enthält also auch ein durch Verkettung von N-Methylpiperidin und N-Methylpyrrolidin gebildetes Ringsystem, dessen Peripherie der Kohlenstoffsiebenring darstellt.

---

[1]) Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2498.

Ueber synthetische Versuche in der Cocaïnreihe.

Aufbau des Cocaïns aus seinen Spaltungsprodukten.

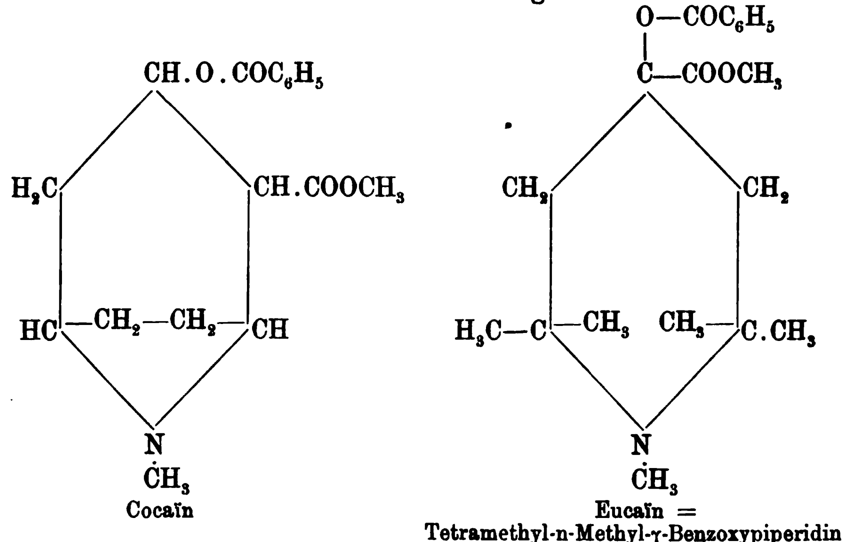
Wie bereits erwähnt, lässt sich das Cocaïn durch Esterifizierung aus seinen Spaltungsprodukten wieder aufbauen. Diese Synthese wurde zuerst von Merck[1]) ausgeführt. Sie vollzieht sich beim Erhitzen des Ecgonins mit Benzoësäureanhydrid und Jodmethyl, wie auch nach anderen Methoden der Esterifizierung[2]):

$$\underset{\text{Ecgonin}}{C_8H_{13}N\begin{cases}COOH\\OH\end{cases}} + (C_6H_5CO)_2O + CH_3J =$$

$$C_8H_{13}N\begin{cases}COOCH_3\\O.COC_6H_5\end{cases} + HJ + C_6H_5.COOH.$$

Eucaïn.

Das vom Triacetonamin aus gewonnene Eucaïn[3]) wird als Ersatz für Cocaïn als anästhesierendes Mittel empfohlen. Die Analogie in der physiologischen Wirkung der beiden Substanzen findet, ähnlich wie beim Atropin und Euphtalmin (s. p. 59), eine Erklärung in der Aehnlichkeit der Struktur beider Verbindungen:



[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 18, 2264 u. 2904.

[2]) C. Liebermann und F. Giesel, Ber. d. d. chem. Ges. 21, 3196; A. Einhorn und O. Klein, Ber. d. d. chem. Ges. 21, 3335.

[3]) Chem. Zentralb. 1896, II, 709; Chem.-Zeitung, Cöthen 1896, R. S. 145.

Darstellung eines Isomeren des Cocaïns aus dem Tropinon[1]).

Aus dem Tropinon, dem bei gemässigter Oxydation von Tropin entstehenden Keton, lässt sich auf dem Wege der Blausäureanlagerung eine Reihe von Verbindungen darstellen, welche isomer sind mit den Spaltungsprodukten des Cocaïns und mit diesem Alkaloid selbst.

Entsprechend seinem Charakter als Amidoketon ist das Tropinon im stande, Cyanwasserstoff zu addieren, unter Bildung von *Tropinoncyanhydrin.* Dieses liefert bei der Verseifung eine Verbindung, welche die Zusammensetzung des Ecgonins ($C_9H_{15}NO_3$) besitzt und im Gegensatz zu diesem das Carboxyl und Hydroxyl an das nämliche Kohlenstoffatom gebunden enthält. Für dieses Ecgoninisomere hat Willstätter die Bezeichnung „*α-Ecgonin*" vorgeschlagen.

```
H2C———CH———CH2              H2C———CH———CH2
 |     |     |                |     |     |  /OH
 |    N.CH3  CO    ——→        |    N.CH3  C<        ——→
 |     |     |                |     |     |  \CN
H2C———CH———CH2              H2C———CH———CH2
     Tropinon                   Tropinoncyanhydrin
```

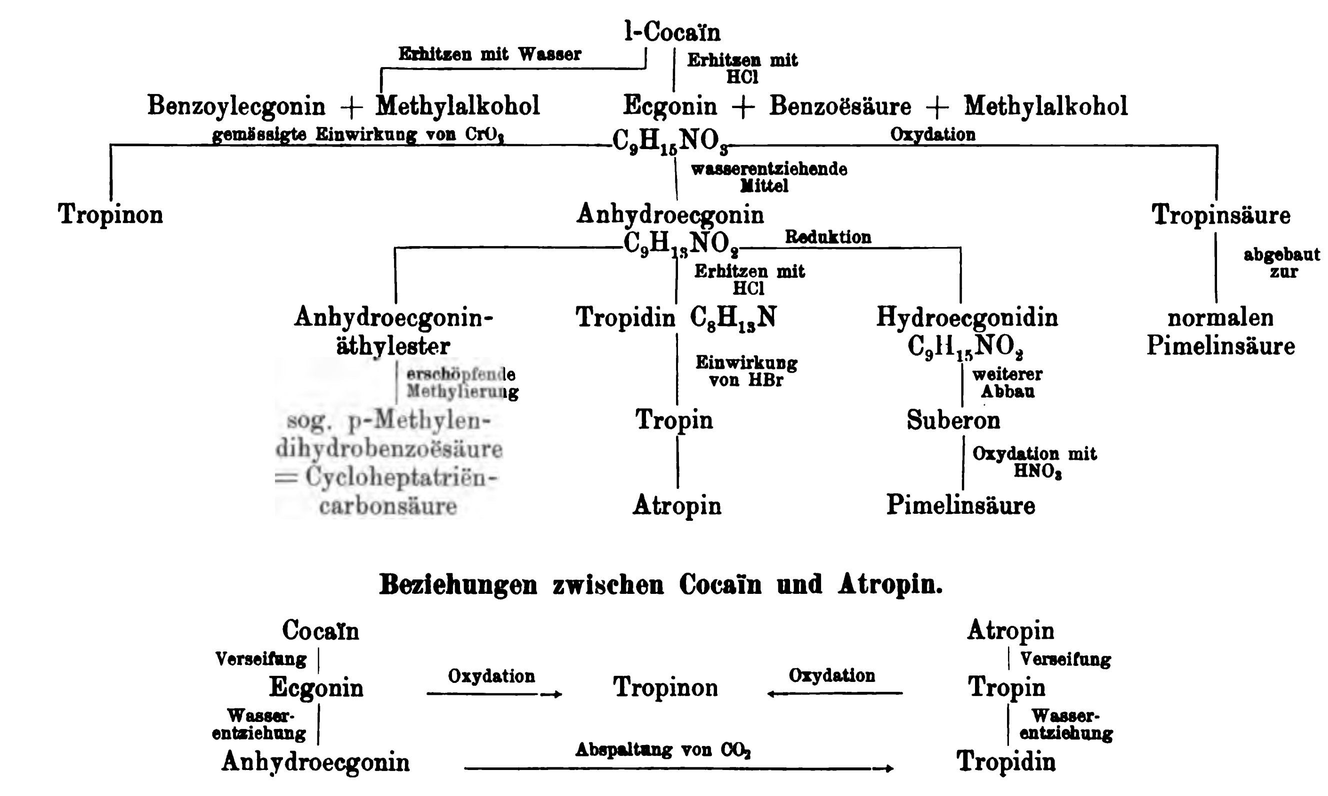
```
H2C———CH———CH2
 |     |     |  /OH
 |    N.CH3  C<
 |     |     |  \COOH
H2C———CH———CH2
     α-Ecgonin.
```

Aus dem α-Ecgonin wurden durch Esterifizierung und Benzoylierung mit Hilfe der Methoden, welche zum Aufbau des Cocaïns aus seinen Spaltungsprodukten gedient haben, *α-Ecgoninmethylester, Benzoyl-α-Ecgonin* und *α-Cocaïn* dargestellt.

```
H2C———CH———CH2
 |     |     |  /O.COC6H5
 |    N.CH3  C<
 |     |     |  \COOCH3
H2C———CH———CH2
     α-Cocaïn.
```

Die anästhesierende Wirkung des Cocaïns fehlt diesem Isomeren völlig.

[1]) Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 2216.


Wichtige Spaltungen und Umwandlungen des l-Cocaïns bezw. Ecgonins.
l-Cocaïn
Erhitzen mit Wasser
Erhitzen mit HCl
Benzoylecgonin + Methylalkohol
Ecgonin + Benzoësäure + Methylalkohol
gemässigte Einwirkung von CrO_3
$C_9H_{15}NO_3$
Oxydation
wasserentziehende Mittel
Tropinon
Anhydroecgonin
$C_9H_{13}NO_2$
Tropinsäure
Reduktion
Erhitzen mit HCl
abgebaut zur
Anhydroecgonin-äthylester
Tropidin $C_8H_{13}N$
Hydroecgonidin
$C_9H_{15}NO_2$
normalen Pimelinsäure
erschöpfende Methylierung
Einwirkung von HBr
weiterer Abbau
sog. p-Methylen-dihydrobenzoësäure = Cycloheptatriën-carbonsäure
Tropin
Suberon
Oxydation mit HNO_3
Atropin
Pimelinsäure
Beziehungen zwischen Cocaïn und Atropin.
Cocaïn
Atropin
Verseifung
Verseifung
Ecgonin
Oxydation
Tropinon
Oxydation
Tropin
Wasser-entziehung
Wasser-entziehung
Anhydroecgonin
Abspaltung von CO_2
Tropidin

Auch in ihrem chemischen Verhalten lassen das α-Ecgonin und seine Derivate bemerkenswerte Unterschiede von den Cocaïnspaltungsprodukten erkennen. Im Gegensatz zu den Jodalkylaten der Ecgoningruppe, die beim Erwärmen mit Alkalien leicht gespalten werden, zeigen die der α-Ecgoningruppe eine auffallende Beständigkeit.

Zur Erleichterung der Uebersicht ist noch eine Zusammenstellung der wichtigsten Spaltungen und Umwandlungen des Cocaïns bezw. Ecgonins beigefügt (s. p. 70).

III.

Alkaloide der Chinolingruppe.

In diesem Abschnitte werden die Chinabasen Chinin und Cinchonin, sowie die Strychnosbasen Strychnin und Brucin behandelt werden.

Chinin und Cinchonin.

Von verschiedenen, besonders in Bolivia und Peru vorkommenden Chinchonaarten: Chinchona Calisaya, C. lancifolia, C. Pitagensis u. a. Rubiaceen, stammt die sogenannte Chinarinde her, die seit Mitte des 17. Jahrhunderts als fiebervertreibendes Mittel angewandt worden ist. Sie enthält ausser einem Gerbstoff und der *Chinasäure* wie das Opium eine Reihe von Alkaloiden, die in chemischer Hinsicht nahe verwandt sind. Von denselben sind das

Chinin $C_{20}H_{24}N_2O_2$ und
Chinchonin $C_{19}H_{22}N_2O$

die wichtigsten.

Das Chinin krystallisiert häufig mit drei Molekülen Wasser, schmilzt wasserfrei bei 177° und bildet, aus Alkohol und Aether krystallisiert, seideglänzende Nadeln.

Es findet sich in der sogenannten Königsrinde, der gelben Calisayarinde bis zu 2 und 3 %, reagiert alkalisch, schmeckt bitter und bildet als zweisäurige Base primäre und sekundäre Salze.

Das Chinin ist eines unserer wertvollsten Heilmittel, besonders gegen intermittierende Fieber, wie Malaria, Sumpf- und Wechselfieber, ein Antidot gegen manche durch Mikroorganismen veranlasste Infektionen.

Das Cinchonin begleitet das Chinin und findet sich namentlich in der grauen Chinarinde (Cinchona Huanaco) und zwar bis 2,5 %.

Es krystallisiert aus Alkohol in weissen Prismen, sublimiert im Wasserstoffstrom in Nadeln und schmilzt bei 255°. Gleich dem Chinin wirkt es fiebervertreibend, aber in geringerem Grade.

Chinin und Cinchonin sind gleichartig gebaut, so dass die Resultate, welche ihre Untersuchung geliefert, sich in vielen Punkten gegenseitig ergänzt haben. Vielfach waren die für das Cinchonin gewonnenen Gesichtspunkte ohne weiteres auch für das Chinin zutreffend. Es erscheint uns deshalb vorteilhaft, das Cinchonin und Chinin im Zusammenhange zu besprechen.

Beide Alkaloide wurden im Jahre 1820 von Pelletier und Caventou entdeckt. Es ist zwar noch nicht gelungen, ihre Konstitution einwandfrei festzustellen, doch kann man sich ein Bild derselben aus der Gesamtheit der bisher vorliegenden Untersuchungen machen.

Das Cinchonin hat, wie bereits erwähnt, die Formel $C_{19}H_{22}N_2O$, die von Liebig bestimmte Zusammensetzung des wasserfreien Chinins ist $C_{20}H_{24}N_2O_2$; in der empirischen Zusammensetzung unterscheiden sich somit beide Basen dadurch, dass das Chinin um ein Kohlenstoff-, ein Sauerstoffatom und zwei Wasserstoffatome reicher ist als das Cinchonin.

Bezüglich der zwei Stickstoffatome der Chinaalkaloide ist seit längerer Zeit bekannt, dass eines derselben tertiär gebunden ist.

Ueber die Bindungsweise des zweiten Stickstoffatomes brachten erst neuere Versuche von Skraup und v. Konek[1]) Aufklärung. Die genannten Forscher haben eine neue Reihe von Jodalkylaten der wichtigeren Chinaalkaloide dargestellt; dieselben sind mit den bereits bekannten Jodiden isomer und ebenfalls quarternär. Daraus folgt: „Die beiden Stickstoffatome des Cinchonins und Chinins sind tertiär gebunden.“

Von den zwei Sauerstoffatomen des Chinins gehört das eine einer Hydroxyl-, das andere einer Methoxylgruppe an. Die Gegenwart der Hydroxylgruppe folgt, unter Berücksichtigung, dass Chinin eine zweifach tertiäre Base ist, aus verschiedenen Reaktionen. Schützenberger stellte ein Monobenzoylchinin[2]), Hesse ein Monoacethylchinin[3]), Skraup ein Silbersalz von der Zusammensetzung $C_{20}H_{23}AgN_2O_2$ dar[4]).

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 1968. Vergl. auch die Darstellung der isomeren Nikotinjodalkylate p. 30 dieses Buches.

[2]) Compt. rend. **47**, 81, 233.

[3]) Ann. d. Chem. **205**, 317.

[4]) Wien. Monatsh. **2**, 613.

Das Vorhandensein einer Methoxylgruppe wurde daraus gefolgert, dass sich beim Erhitzen des Alkaloids mit konzentrierter Salzsäure Chlormethyl abspaltet. Dabei entsteht als Reaktionsprodukt zunächst das *Apochinin,* welches eine diacetylierte Verbindung bildet und demnach zwei Hydroxyle enthalten muss.

$C_{19}H_{20}N_2(OH)(OCH_3)$	$C_{19}H_{20}N_2(OH)_2$
Chinin	Apochinin.

Dass auch das Sauerstoffatom des Cinchonins in einem Hydroxyl enthalten ist, dafür sind ähnliche Thatsachen von Ausschlag, wie beim Chinin, z. B. dass das Cinchonin sich acylieren lässt.

Ueber die Stellung der Hydroxylgruppen, überhaupt den Bau des Moleküls der Chinabasen, haben die mit denselben von Skraup, Königs und W. v. Miller durchgeführten Spaltungen Aufschluss gegeben.

Spaltung des Chinins und Cinchonins durch Oxydation[1]).

Die Chinaalkaloide zerfallen bei der Oxydation mit schwefelsaurer Chromsäure in γ-Carbonsäuren des Chinolins, resp. p-Methoxychinolins (Cinchonin- und Chininsäure) einerseits und in Derivate des Pyridins andererseits. Es war daraus zu schliessen, dass im Molekül der Chinaalkaloide eine Verknüpfung von zwei Ringsystemen vorliege.

Die Carbonsäuren des Chinolins wurden bald als solche erkannt und aus dieser Erkenntnis das Vorhandensein eines Chinolinkernes in den Chinaalkaloiden („Chinolinhälfte der Chinaalkaloide") abgeleitet.

Die Erforschung der Pyridinderivate (Cincholoipon, Cincholoiponsäure, Loiponsäure) dagegen bot ausserordentliche Schwierigkeiten und ist erst in jüngster Zeit gelungen. Infolgedessen wusste man auch lange nichts über die Konstitution jener Atomkomplexe, welche diese Pyridinderivate liefern, und bezeichnete sie nach Skraup[2]) kurz als die „zweite Hälfte" der Chinaalkaloide; wir werden aus folgendem sehen, es sind dies die Atomkomplexe $(C_{10}H_{16}NO)'$, welche im Cinchonin mit dem Chinolinrest $(C_9H_6N)'$, im Chinin mit dem p-Methoxychinolinrest $(CH_3.O.C_9H_5N)'$ verknüpft sind.

---

[1]) Zd. H. Skraup, Ann. d. Chem. **197**, 352 u. 374; **201**, 291; Zd. H. Skraup, Wien. Monatsh. **9**, (1888) 783; **10** (1889) 51; **16** (1895) 159; **17** (1896) 365.

[2]) Wien. Monatsh. **9**, 783.

Die Konstitution der „Chinolinhälfte“ des Chinins und Cinchonins.

Die Lösung der Frage nach der Konstitution der „Chinolinhälfte“ gipfelt in folgendem:

1. Das Cinchonin liefert bei energischer Oxydation neben anderen Produkten 50 % sogenannte *Cinchoninsäure.* Diese ist nichts anderes als γ-Chinolincarbonsäure

COOH

N

Cinchoninsäure.

Es folgt daraus, dass das Cinchonin ein γ-Derivat des Chinolins ist, d. h. ein Chinolin, das in der γ-Stellung eine Seitenkette besitzt, die bei der Oxydation die Carboxylgruppe liefert. Diese Seitenkette enthält das Hydroxyl des Cinchonins, denn wenn sich dieses im Chinolinring befände, so würde es sich im Oxydationsprodukt wiederfinden und man würde eine Oxycinchoninsäure statt der Cinchoninsäure erhalten.

Die Zusammensetzung dieser Seitenkette ergab sich durch Subtraktion des Chinolinradikals C_9H_6N von der Formel des Cinchonins $C_{19}H_{21}(OH)N_2$ als $C_{10}H_{15}(OH)N$. Die Struktur des Cinchonins konnte also einstweilen durch folgenden Ausdruck dargestellt werden.

$C_{10}H_{15}(OH)N$

N

2. Das Chinin liefert bei energischer Oxydation mit Chromsäure [1]) eine Säure $C_{11}H_9NO_3$, die Skraup *Chininsäure* genannt hat. Dieselbe unterscheidet sich also von der Cinchoninsäure $C_{10}H_7NO_2$ um dieselbe Grösse, um welche das Cinchonin vom Chinin verschieden ist.

Skraup bewies, dass die Chininsäure nichts anderes ist als p-Methoxycinchoninsäure

[1]) Skraup, Wien. Monatsh. 2, 591; 4, 695; 12, 1106; 16, 2684.

COOH

—OCH_3

N

Chininsäure.

Daraus war zu schliessen, dass das **Chinin p-Methoxycinchonin** ist, und dass sein Methoxyl das p-Wasserstoffatom der Chinolingruppe ersetzt, welche beim Cinchonin durch Oxydation die Cinchoninsäure liefert; das Chinin war also wiederzugeben durch das Formelbild

$C_{10}H_{15}(OH)N$

—OCH_3

N

Die Oxydationsprodukte der „zweiten Hälfte" sind beim Cinchonin und beim Chinin die gleichen Pyridinderivate. Damit war festgestellt, dass die zweite Hälfte vom Chinin dieselbe Konstitution hat wie die des Cinchonins, dass also der chemische Unterschied beider Alkaloide auf die angeführte Differenz — dass **das Cinchonin ein Derivat des Chinolins, das Chinin ein Abkömmling des Paramethoxychinolins** ist — reduziert bleibt.

Von Bedeutung für die Erkenntnis der Chinabasen sind auch noch gewisse Zwischenformen der Oxydation, die sogenannten „Tenine" geworden.

Die allererste Spaltung des Cinchonins durch Caventou und Willm[1]) lieferte das *Cinchotenin.* Späterhin fand Skraup[2]), dass die Bildung des Cinchotenins durch Oxydation des Cinchonins vermittelst Kaliumpermanganat nach der Gleichung

$$\underset{\text{Cinchonin}}{C_{19}H_{22}N_2O} + O_4 = \underset{\text{Cinchotenin}}{C_{18}H_{20}N_2O_3} + \underset{\text{Ameisensäure}}{CH_2O_2}$$

unter Abspaltung von Ameisensäure verläuft.

[1]) Ann. d. Chem. Spl. **7**, 249.

[2]) Ann. d. Chem. **197**, 181, 376.

In ganz analoger Weise spaltet auch Chinin Ameisensäure ab, wenn es mit Chamäleon oxydiert wird[1]) und geht in die entsprechende Verbindung, das *Chitenin,* über.

$$\underset{\text{Chinin}}{C_{20}H_{24}N_2O_2} + O_4 = \underset{\text{Chitenin.}}{C_{19}H_{22}N_2O_4} + CH_2O_2$$

Die Beziehungen zwischen Cinchonin und Cinchotenin sind folgende: Das Cinchotenin gibt, mit Chromsäure oxydiert, Cinchoninsäure und dies beweist, dass es durch Veränderungen entstanden ist, welche mit der sogenannten „zweiten Hälfte" des Cinchonins vorgegangen sind. Die Hydroxylgruppe des Cinchonins ist im Cinchotenin noch enthalten und bedingt die sauren Eigenschaften des letzteren nicht. Dieselben rühren vielmehr von einer Carbohydroxylgruppe her.

Da das Cinchonin überhaupt bloss ein Sauerstoffatom besitzt und dieses als Hydroxyl, welches in das Cinchotenin mit übergeht, kann das Carboxyl in keiner anderen Art als durch Oxydation eines Restes entstanden sein, der bloss Kohlenstoff und Wasserstoff enthält.

Ueber diesen Rest geben nach Skraup[2]) folgende Thatsachen Aufschluss.

Cinchonin hat die Fähigkeit, Halogenwasserstoff zu addieren, Cinchotenin aber nicht mehr. Bei Bildung des Carboxyls ist daher eine Gruppe verloren gegangen, welche als ungesättigte reagierte. Da bei der Zerstörung dieser Gruppe nur ein Carboxyl gebildet und ein Kohlenstoffatom in Form von Ameisensäure losgelöst wird, ferner das Cinchotenin in Cincholoiponsäure übergehen kann, welche als ringförmig geschlossen angesehen werden muss, ist diese Gruppe als Seitenkette aufzufassen, und in Berücksichtigung all dessen kommt man dazu, im Cinchonin eine Vinylgruppe anzunehmen; dieselbe zerfällt bei der Oxydation an der doppelten Bindung unter Abspaltung von Ameisensäure und nimmt bei Additionsprozessen Halogenwasserstoff auf.

$$\underset{\text{Cinchonin}}{C_{17}H_{18}N_2{<}^{CH=CH_2}_{OH}} \qquad \underset{\text{Cinchotenin.}}{C_{17}H_{18}N_2{<}^{COOH}_{OH}}$$

Der Schluss, der hier für das Cinchonin abgeleitet worden ist, kann auf Grund experimentellen Materials (Ueberführung in Chitenin) auch für das Chinin gezogen werden.

---

[1]) Ann. d. Chem. **199**, 348.
[2]) Wien. Monatsh. **16**, 162.

Er wird auch bestätigt durch neuere Untersuchungen von Königs, die im folgenden noch zu besprechen sind, und solche von v. Miller, welch letzterer im Cinchonin durch refraktometrische Untersuchungen [1]) eine Vinylgruppe nachgewiesen hat.

In Uebereinstimmung damit steht die Addition von 2 Bromatomen [2]), einem Molekül Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoff [3]) an Chinin und Cinchonin.

Die Konstitution der zweiten Hälfte des Chinins und Cinchonins.

Sehr wichtige Aufschlüsse über die Konstitution der „zweiten Hälfte" der Chinabasen hat Königs beigebracht durch das Studium jener Produkte, welche ihm die Hydrolyse des Cinchens und Chinens lieferte.

Das *Cinchen* $C_{19}H_{20}N_2$ ist die Anhydroverbindung des Cinchonins ($C_{19}H_{22}N_2O$), das *Chinen* $C_{19}H_{19}(OCH_3)N_2$ die Anhydroverbindung des Chinins $C_{19}H_{21}(OCH_3)N_2O$.

Beide Verbindungen zeigen in mancher Beziehung eine weit grössere Reaktionsfähigkeit als die Pflanzenbasen selbst, aus welchen sie durch successive Behandlung mit Phosphorpentachlorid und alkoholischem Kali gewonnen werden [4]).

Hydrolytische Spaltungen des Cinchens und Chinens [5]).

Je nach den Versuchsbedingungen lassen sich das Cinchen und Chinen unter Aufnahme von Wasser nach zwei durchaus verschiedenen Richtungen spalten.

1. Bei längerem Kochen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure nehmen die Anhydrobasen ein Molekül Wasser auf und spalten ein Molekül Ammoniak ab. Dabei gehen sie über in Derivate des γ-Phenylchinolins, welche Königs und Comstock als *Apocinchen* und *Apochinen* bezeichnet haben.

$$\underset{\text{Cinchen}}{C_{19}H_{20}N_2} + H_2O = \underset{\text{Apocinchen}}{C_{19}H_{19}NO} + NH_3$$

$$\underset{\text{Chinen}}{C_{19}H_{19}(OCH_3)N_2} + H_2O + HBr = \underset{\text{Apochinen.}}{C_{19}H_{19}NO_2} + NH_3 + CH_3Br$$

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 1063.

[2]) Comstock und Königs, Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 2853; **20**, 2510.

[3]) Zorn, Journ. prakt. Chem. (VIII), 279; Hesse, Ann. d. Chem. **174**, 340 u. **205**, 314; Skraup, Ann. d. Chem. **201**, 324. Julius, Wien. Monatsh. VI, 750.

[4]) Königs und Comstock, Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 1984; **18**, 1219.

[5]) Ebenda **25**, 1541; **27**, 900.



2. Erhitzt man dagegen Cinchen oder Chinen mit 25%iger Phosphorsäurelösung unter Druck, so zerfallen die Basen, wie ebenfalls Königs gefunden hat, unter Aufnahme von zwei Molekülen Wasser in *Lepidin* resp. p-Methoxylepidin einerseits und andererseits in ein Produkt, welches von Königs *Merochinen* genannt wurde, da es einen Teil des Chinenmoleküls enthält.

$$\underset{\text{Cinchen}}{C_{19}H_{20}N_2} + 2H_2O = \underset{\text{Lepidin}}{C_{10}H_9N} + \underset{\text{Merochinen}}{C_9H_{15}NO_2}$$

$$\underset{\text{Chinen}}{C_{19}H_{19}(OCH_3)N_2} + 2H_2O = \underset{\text{p-Methoxylepidin}}{C_{10}H_8(OCH_3)N} + \underset{\text{Merochinen.}}{C_9H_{15}NO_2}$$

Das Studium des Merochinens hat insbesondere wichtige Aufschlüsse über die Konstitution der zweiten Hälfte der Chinabasen geliefert.

Auch der Abbau des Apocinchens und Apochinens hat genug des Interessanten ergeben, um hier erörtert zu werden.

Konstitution des Apocinchens und Apochinens.

Königs hat für beide Verbindungen die folgenden Konstitutionsformeln aufgestellt[1]):

C_2H_5 C_2H_5 OH N

Apocinchen = γ-o-Oxydiäthylphenylchinolin

C_2H_5 C_2H_5 OH HO N

Apochinen

fussend auf die Resultate, welche die Oxydation der Verbindungen ergab.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 27, 901.

Abbau des Apocinchens zu γ-, o-Oxyphenylchinolin.

Das Apocinchen konnte Königs schrittweise oxydieren [1]) zu

$$C_9H_6N.C_6H_3{<}\begin{matrix}C_2H_5\\CO_2H\\OC_2H_5\end{matrix} \qquad C_9H_6N.C_6H_2{<}\begin{matrix}CH-CH_3\\CO.O\\OC_2H_5\end{matrix}$$

Aethylapocinchensäure — Lacton der Aethylapocinchenoxysäure

$$C_9H_6N.C_6H_2{<}\begin{matrix}CO_2H\\CO_2H\\OC_2H_5\end{matrix}$$

Chinolinphenetholdicarbonsäure.

Die letztgenannte Säure vermag leicht ein inneres Anhydrid zu bilden, enthält demnach die beiden Carboxyle in der Orthostellung. Da dieselben aus den beiden Aethylgruppen des Apocinchens hervorgegangen sind, so ergibt sich die Anwesenheit zweier direkt benachbarter Aethyle im Apocinchen, die dem ausserhalb des Chinolinrestes befindlichen Benzolrest eingefügt sein müssen.

Die *Aethylapocinchensäure* spaltet, mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure gekocht, Kohlensäure und Bromäthyl ab, indem sie in *Homoapocinchen* übergeht. *Aethylhomoapocinchen* wird mit Braunstein und Schwefelsäure zu *Aethylhomoapocinchensäure* oxydiert. Erhitzt man das Silbersalz derselben, so entsteht *γ-Chinolinphenetol*, welches mit Bromwasserstoffsäure das *γ-Chinolinphenol* liefert. Dasselbe erwies sich identisch mit einem synthetisch dargestellten Oxychinolin [2])

$$C_9H_6N.C_6H_2{<}\begin{matrix}C_2H_5\\CO_2H\\OC_2H_5\end{matrix} \longrightarrow C_9H_6N.C_6H_3{<}\begin{matrix}C_2H_5\\OH\end{matrix} \longrightarrow$$

$$C_9H_6N.C_6H_3{<}\begin{matrix}C_2H_5\\O.C_2H_5\end{matrix} \longrightarrow C_9H_6N.C_6H_3{<}\begin{matrix}COOH\\OC_2H_5\end{matrix} \longrightarrow$$

$$C_9H_6N.C_6H_4.OC_2H_5 \longrightarrow C_9H_6N.C_6H_4OH.$$

---

[1]) Ebenda **26**, 713.

[2]) *Aufbau des γ-, Ortho-Oxyphenylchinolins* (Besthorn und Jaeglé, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 3035).

Diese Synthese setzt die Synthese der Salicylsäure voraus.

Salicylsäurediäthylester (1), Essigester und Natrium geben *o-Aethoxybenzoylessigester* (2), der durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in *o-Aethoxyacetophenon* (3) übergeht. Letzteres wird bei der Behandlung mit Essigester und trockenem Natriumäthylat in *o-Aethoxybenzoylaceton* (4) umgewandelt, aus dem beim Erwärmen mit Essigsäure und Anilin *o-Aethoxybenzoylacetonmonanil* (5) entsteht. Behandelt man das Anil mit konzentrierter Schwefelsäure, so kondensiert

Somit ist der Zusammenhang des Apocinchens mit dem Phenylchinolin sicher nachgewiesen und zugleich festgestellt, dass das Hydroxyl sich in der Orthostellung zur Bindestelle des Phenolrestes mit dem Chinolinrest befinden muss.

Das Apocinchen ist daher sehr wahrscheinlich, wie vorstehend formuliert, γ-, *2-Oxy-4,5-Diäthylphenylchinolin* und das Apochinen demgemäss γ-, *2-Oxy-4,5-Diäthylphenylmethoxychinolin.*

Die relative Stellung der beiden Aethyle zum Hydroxyl ist noch

---

es sich zu γ-, *o-Aethoxyphenylsulfosäurechinaldin* (6). Durch Kochen der Solfosäure mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure wird das γ-, *o-Oxyphenylchinaldin* (7) erhalten, dessen *Benzylidenverbindung* (8) mit Kaliumpermanganat zu γ-, *o-Oxyphenylchinaldinsäure* (9) oxydiert wird. Bei 250° spaltet sich die γ-, o-Oxyphenylchinaldinsäure in Kohlensäure und γ-, *o-Oxyphenylchinolin* (10), identisch mit dem γ-Phenylchinolin aus Apocinchen.

(1) $C_6H_4<\begin{matrix}CO_2C_2H_5 & [1] \\ OC_2H_5 & [2]\end{matrix}$ ⟶ (2) $C_6H_4<\begin{matrix}CO.CH_2.CO_2C_2H_5 \\ OC_2H_5\end{matrix}$ ⟶

(3) $C_6H_4<\begin{matrix}CO.CH_3 \\ O.C_2H_5\end{matrix}$ ⟶ (4) $C_6H_4<\begin{matrix}CO.CH_2.COCH_3 \\ OC_2H_5\end{matrix}$

(5) $C_6H_4OC_2H_5$, CO, $C.H_2$, $C.CH_3$, N (Ringformel) ⟶ (6) $C_6H_3\begin{cases}SO_3H \\ OC_2H_5\end{cases}$, C, CH, $C.CH_3$, N ⟶

(7) C_6H_4OH, C, CH, $C.CH_3$, N ⟶ (8) C_6H_4OH, C, CH, $C.CH:CH.C_6H_5$, N ⟶

(9) C_6H_4OH, C, CH, $C.CO_2H$, N ⟶ (10) $C_6H_4[^2]OH$, C, CH, CH, N

nicht sicher bewiesen, doch spricht zu Gunsten vorstehender Annahme das Verhalten eines Amidoderivates des Apocinchens.

Das beim Apocinchen gewonnene, experimentelle Material gestattet Rückschlüsse auf die Konstitution des Apochinens, weil das letztere in das erstere übergeführt werden kann. Erhitzt man Apochinen mit Chlorzinkammoniak und Salmiak auf 250°, so wird nur das im Chinolinrest befindliche Hydroxyl durch die Amidogruppe vertreten. Das resultierende Amidoapochinen kann durch die Diazoverbindung in Apocinchen übergeführt werden.

Somit lässt sich das Apocinchen sowohl aus dem Cinchen als auch aus dem Chinen gewinnen. Ferner liefern Cinchen und Chinen auch beim Erhitzen mit Phosphorsäurelösung neben Lepidinbasen dasselbe Produkt, das Merochinen. Die Gleichheit der schliesslich bei der Hydrolyse resultierenden Produkte zeigt also wiederum, welch nahe Beziehungen zwischen Cinchonin und Chinin obwalten.

Die Konstitution von Merochinen, Cincholoiponsäure und Loiponsäure[1].

Königs konnte Merochinen ausser durch Hydrolyse von Cinchen und Chinen auch durch direkte Oxydation des Cinchonins mittels Chromsäure erhalten. Das Merochinen lässt sich weiter mit eiskalter, schwefelsaurer Kaliumpermanganatlösung oxydieren zu Cincholoiponsäure, die von Skraup auch durch direkte Oxydation von Cinchonin und Chinin gewonnen wurde.

$$\underset{\text{Merochinen}}{C_9H_{15}NO_2} + O_4 = \underset{\text{Cincholoiponsäure}}{C_8H_{13}NO_4} + \underset{\text{Ameisensäure.}}{CH_2O_2}$$

Aus der letzten Verbindung erhielt Skraup durch vorsichtige Oxydation mit Chamäleonlösung sehr geringe Mengen von *Loiponsäure*. Hienach würden also Merochinen, Cincholoiponsäure und Loiponsäure eine fortlaufende Reihe von Oxydationsstufen der „zweiten Hälfte" des Cinchonins darstellen. Königs formuliert die Verbindungen wie folgt:

```
       CH2—COOH                     CH2.COOH
       CH                           CH
      /  \                         /  \
  H2C     CH.CH:CH2            H2C     CH.COOH
   |       |                    |       |
  H2C     CH2                  H2C     CH2
      \  /                         \  /
       NH                           NH
   Merochinen                Cincholoiponsäure
```

[1]) Königs, Ber. d. d. chem. Ges. 27, 904, 1501; 28, 1986, 3150; 30, 1326, 1332; Skraup, ebenda 28, 15; Wien. Monatsh. 17, 365.

```
          COOH
          ĊH
      H₂C/  \CH.COOH
      H₂C\  /CH₂
          NH
```

Loiponsäure.

W. v. Miller[1]) und Rohde leiten für das Merochinen die recht ähnliche Formel

```
      H₃C—C—COOH
      H₂C/  \CH.CH:CH₂
      H₂C\  /CH₂
          NH
```

ab.

Das Vorhandensein der Carboxyle sowie der Imidogruppen in diesen Verbindungen wurde durch die Darstellung von Aethern sowie durch die Bildung und Eigenschaften der Nitrosamine und Acetylderivate erwiesen. Nicht ganz sicher ist die Stellung des Carboxyls im Merochinen und in der Cincholoiponsäure, doch ist die in der γ-Stellung angenommene Gruppe COOH ausserordentlich wahrscheinlich.

Die Annahme, dass den Verbindungen ein Pyridinkern zu Grunde liegt, stützte sich zunächst auf die Bildung von γ-*Methyl*-β-*Aethylpyridin* aus dem Merochinen beim Erhitzen mit salzsaurer Sublimatlösung[2]), und ferner auf die Ueberführung der Cincholoiponsäure in γ-*Methylpyridin* mittels konzentrierter Schwefelsäure[3]).

Der am meisten stichhaltige Grund für das Vorhandensein eines Pyridinkernes ist von Königs an der Loiponsäure erbracht worden. Sie lässt sich durch Erhitzen mit Kali überführen in eine isomere Säure, welche sich identisch erwies mit einer synthetisch darstellbaren *Hexahydrocinchomeronsäure (Piperidin*-β-γ-*Dicarbonsäure)*[4]). Die Loiponsäure ist demnach nichts anderes als eine labile Form der Hexahydrocinchomeronsäure, welche durch Erhitzen mit Alkali in die stabile Form übergeht.

Die Reaktionen des Merochinens bestätigen auch wieder die An-

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 1060.
[2]) Königs, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1501.
[3]) Skraup, Wien. Monatsh. **17**, 368.
[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1328.

nahme einer Vinylseitenkette in der „zweiten Hälfte“ der Chinabasen. Für das Vorhandensein einer solchen im Merochinen sprechen folgende Thatsachen. Das Merochinen ist eine ungesättigte Verbindung, denn es addiert leicht Brom. Da es nun bei weiterer Oxydation in Cincholoiponsäure übergeht, stammt es wie diese von einem sechsfach hydrierten Pyridin ab, und somit muss die ungesättigte Gruppe des Merochinens einer Seitenkette angehören. Als solche ergibt sich eine Vinylgruppe, wenn man weiter in Betracht zieht, dass das Merochinen ausser dem Piperidinring noch ein Methyl und ein Carboxyl besitzt. Die Gewinnung eines Aethylmethylpyridins aus dem Merochinen ist wahrscheinlich so zu erklären, dass bei dieser tief eingreifenden Reaktion die Doppelbindung aus der Seitenkette in den Ring gewandert ist und die Vinyl- in eine Aethylverbindung sich umgelagert hat.

Die Untersuchungen über Merochinen, Cincholoipon, Cincholoiponsäure und Loiponsäure haben also für die Erkenntnis der Konstitution des Cinchonins und Chinins folgendes ergeben:

Von den zehn Kohlenstoffatomen „der zweiten Hälfte“ der Chinabasen gehören fünf einem Piperidinkern an, zwei einer Vinylgruppe, eines ist in einem Methylrest enthalten. Der Ort, an welchem Vinyl und Methyl in den Piperidinkern substituierend eingetreten sind, ist bestimmt.

Die Spaltung des Apocinchens und Apochinens in Lepidin bezw. Methoxylepidin einerseits und in Merochinen andererseits führt zu dem Schluss, dass ein weiteres Kohlenstoffatom der zweiten Hälfte (das der (CH_3)-Gruppe im Lepidin) den Chinolinkern mit dem Piperidinkern verknüpft.

Es bleibt also von der „zweiten Hälfte“ und somit vom gesamten Molekül der Chinabasen nur noch die Bindungsweise eines Kohlenstoffatomes rätselhaft.

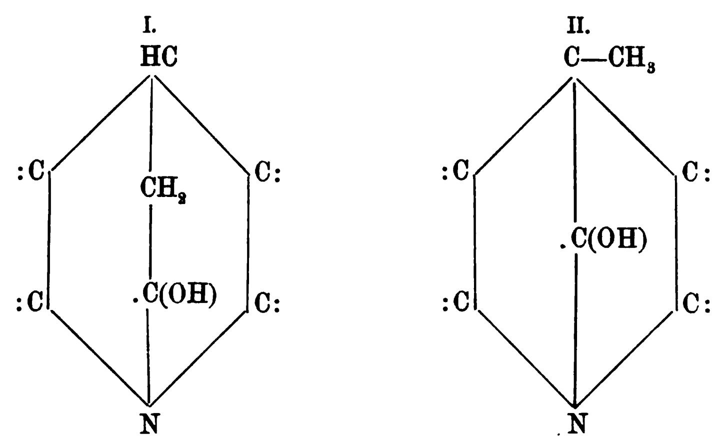
Auch über diese ist in jüngster Zeit Aufklärung gegeben worden von W. v. Miller und Rohde durch

Hydrolytische Aufspaltung des Cinchonins und Chinins[1]).

Die bei der Entstehung des Merochinens und der Cincholoiponsäure erfolgende Umwandlung eines tertiären Stickstoffs in einen solchen von sekundärem Charakter (s. p. 83) veranlasste W. v. Miller und

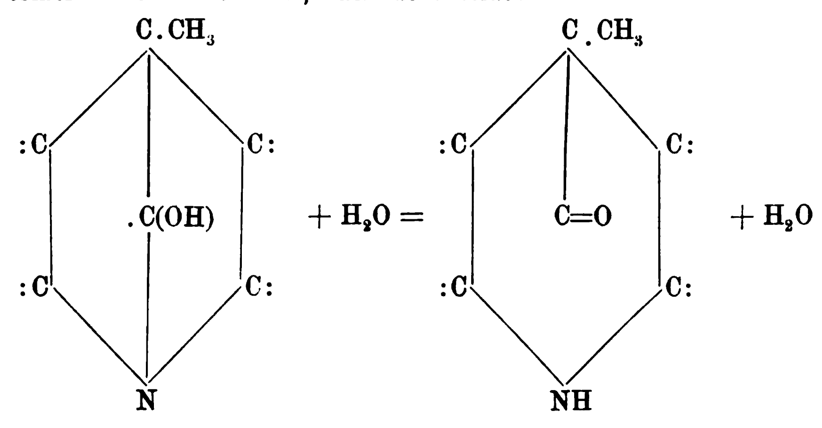
[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 27, 1279, 1187; 28, 1056.

Rohde, in der zweiten Hälfte des Cinchonins einen Kern von der Form I oder II



anzunehmen, der bei der Oxydation unter Wasseranlagerung und Herausbildung einer Imidpruppe eine Aufspaltung zwischen dem Stickstoff und dem hydroxyltragenden Kohlenstoffatom erfährt.

In der That ist nun W. v. Miller eine hydrolytische Aufspaltung in diesem Sinne bei dem Cinchonin gelungen durch Erhitzen desselben mit verdünnter Essigsäure. Sie verläuft, wenn man mit Miller die Formel II verwenden will, nach dem Bilde:



Es wird also dabei die Bindung des Kohlenstoffatomes, an dem die Hydroxylgruppe steht, mit dem Stickstoffatom gelöst, das sich dabei in eine Imidogruppe verwandelt, während die C(OH)-Gruppe in eine Ketongruppe übergeht. Im Spaltungsprodukte sind das Ketonsauerstoffatom (Hydrazonbildung) und die Imidgruppe (Methylierung) nachgewiesen worden.

Auch bei anderen, dem Cinchonin nahestehenden Verbindungen wurde eine analoge Spaltung durchgeführt, und es kann die Brücken-Kohlenstoff-Stickstoffbindung durch Kochen der Chinaalkaloide mit verdünnter Essigsäure ganz allgemein ohne Zerfall des Moleküls gelöst werden.

In physiologischer Hinsicht bewirkt die Lösung dieser Bindung eine so erhebliche Aenderung der Eigenschaften, dass sie nach Miller geradezu als das eigentlich charakteristische Moment der Chinaalkaloide erscheint.

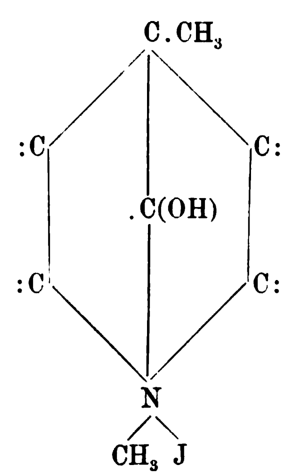
Das Aufspaltungsprodukt des Cinchonins z. B., *Cinchotoxin* [1]) (Schmp. 58 bis 60°) genannt, hat jede antipyretische Eigenschaft verloren, dafür aber an Giftigkeit ausserordentlich zugenommen.

Das Cinchotoxin gibt ein Methylderivat, dessen Jodmethyladditionsprodukt mit dem Jodmethylat des sogenannten Methylcinchonins identisch ist.

Das sogenannte *Methylcinchonin* wird durch Addition von Jodmethyl an Cinchonin und Abspaltung von Jodwasserstoff erhalten (Claus und Müller, Ber. d. d. chem. Ges. **13,** 2292).

Diese Bildungsweise des Methylcinchonins lässt sich mit der oben für die „zweite Hälfte" der Chinaalkaloide angenommenen Formel in einfacher Weise erklären.

Der Komplex

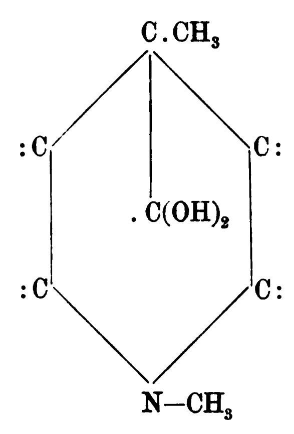


geht bei der Hydrolyse unter Anlagerung von Wasser und Abspaltung von Jodwasserstoff über in

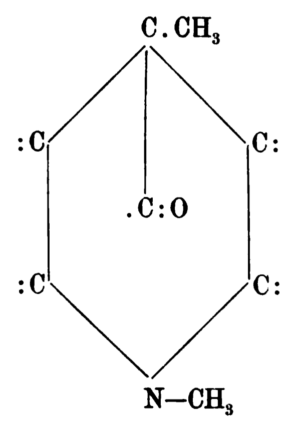
[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **28,** 1058. Die ebenfalls von Miller dargestellte, analoge Verbindung aus Chinin ist demgemäss *Chinotoxin* genannt worden.

Mit Cinchotoxin höchst wahrscheinlich identisch ist das in seinen konstitutionellen Beziehungen zu Cinchonin bisher unerkannte *Cinchonicin*, welches





welch letzterer Ausdruck gleichbedeutend ist mit



In der That hat sich im Methylcinchonin ein Ketonsauerstoff nachweisen lassen.

Daraus ergibt sich dann weiter die Forderung, dass das an Stickstoff gebundene, hydroxyltragende Kohlenstoffatom des Cinchonins mit zwei Kohlenstoffatomen verknüpft ist. Formeln, welche den Uebergang des Cinchonins in Cinchotoxin unter Zugrundelegung dieser Bedingung zu veranschaulichen vermögen, lassen sich eine ganze Reihe konstruieren. Berücksichtigt man aber die Nachbarstellung der Carb-

---

vor längerer Zeit von Pasteur (Jahresber. d. Chem. 1853, 473) durch Schmelzen von Cinchoninsalzen — am besten von Bisulfat — gewonnen wurde und seitdem mehrfach (Howard, Soc. 25, 102; Hesse, Ann. d. Chem. 178, 253) bearbeitet worden ist. Wichtig für die Konstitution des Cinchonicins und damit auch für die des Cinchotoxins ist der von Skraup und Würstl resp. Pum geführte Nachweis, dass Cinchonicin bei der Oxydation Cincholoiponsäure gibt (Wien. Monatsh. 10, 226).

oxylgruppen in der Cincholoiponsäure, sowie die Spaltung des Cinchens in Lepidin und Merochinen, so dürften von diesen nur die folgenden drei in Betracht kommen:

```
I.

      .C.
     /   \
  :C       C:
   |       |        H
  :C       C <
     \   /          C(OH)
      N
       ———— CH2.C9H6N
```

```
II.

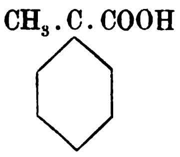
            Ċ
          / | \
       :C   |   C:
        |  HCH  |
        |   |   |
        | C(OH) |
       :C   | \ C:
          \ |  \/
            N  /\
                 CH2.C9H6N
```

```
III.

            C.CH3
          /   |   \
       :C     |     C:
        |     |     |
        |   C(OH)   |
       :C     | \   C:
          \   |  \ /
              N   /\
                    CH2.C9H6N
```

v. Miller gibt der Formel III den Vorzug. Denn er nimmt für das Merochinen, um die Abspaltung von Kohlensäure gut erklären zu können, die Formel

$CH_3.C.COOH$



an (vergl. p. 83), welche in leicht verständlicher Weise auf das Schema III zurückleitet.

Formel I erklärt zwar ebensogut die Abspaltung von Kohlendioxyd aus dem Merochinen, führt aber nicht zu der von Königs für das Apocinchen befürworteten Formel, sondern zu einem isomeren Körper.

Konstitution des Chinins und Cinchonins.

Als Gesamtergebnis der im vorstehenden skizzierten Untersuchungen auf dem Gebiete der Chinaalkaloide lassen sich also nach W. v. Miller und Rohde für das Cinchonin und Chinin folgende Formeln aufstellen:

$C-CH_3$

$CH_2=CH{>}C(H)$ CH_2

$C(OH)$

H_2C CH_2

CH_2

N

C CH

C

HC CH

HC CH

C

Cinchonin N CH

$C-CH_3$

$CH_2=CH{>}C(H)$ CH_2

$C(OH)$

H_2C CH_2

CH_2

N

C CH

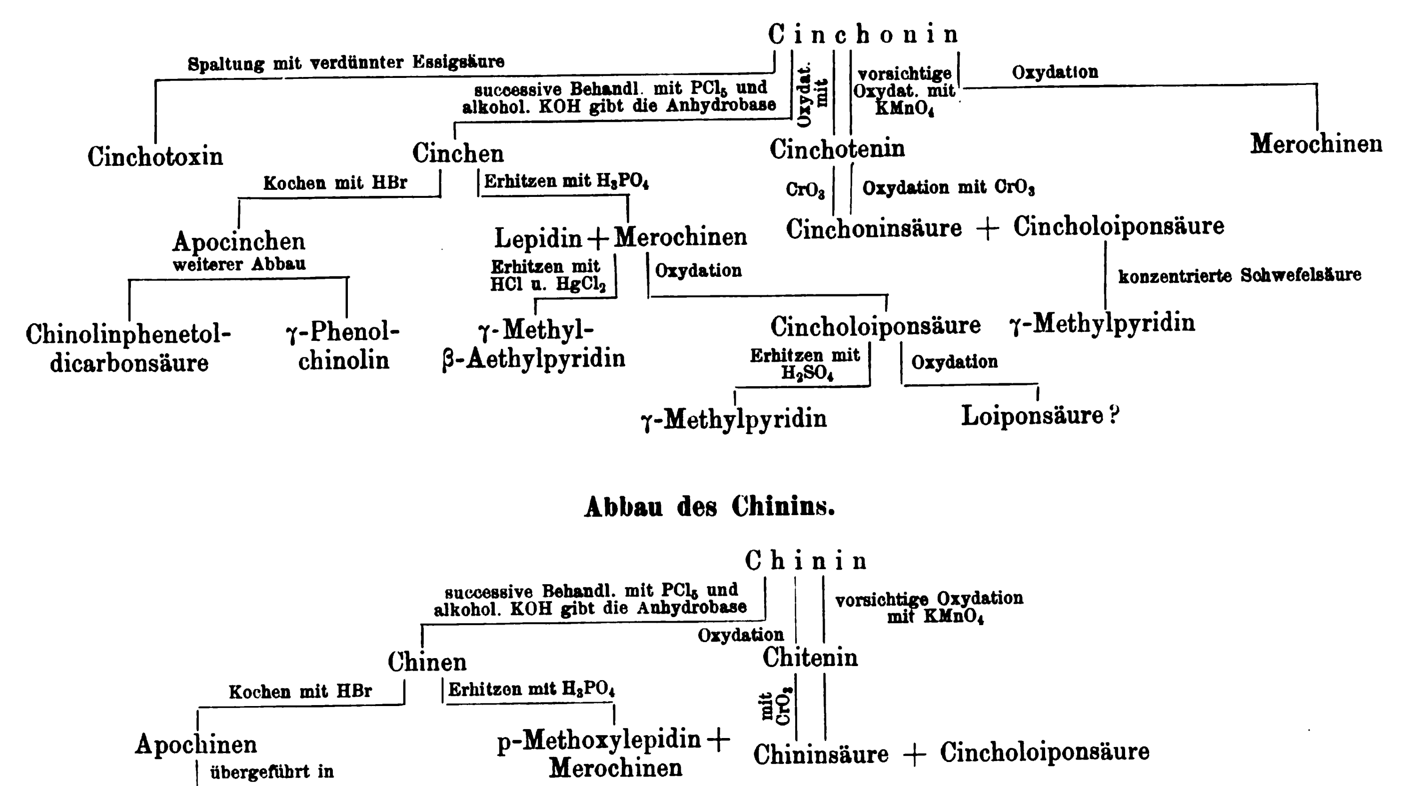
C

HC $C-OCH_3$

HC CH

C

Chinin. N CH


Abbau des Cinchonins.
Cinchonin
Spaltung mit verdünnter Essigsäure
successive Behandl. mit PCl_5 und alkohol. KOH gibt die Anhydrobase
Oxydat. mit
vorsichtige Oxydat. mit $KMnO_4$
Oxydation
Cinchotoxin
Cinchen
Cinchotenin
Merochinen
Kochen mit HBr
Erhitzen mit H_3PO_4
CrO_3
Oxydation mit CrO_3
Apocinchen
weiterer Abbau
Lepidin + Merochinen
Cinchoninsäure + Cincholoiponsäure
Erhitzen mit HCl u. $HgCl_2$
Oxydation
konzentrierte Schwefelsäure
Chinolinphenetol-dicarbonsäure
γ-Phenol-chinolin
γ-Methyl-β-Aethylpyridin
Cincholoiponsäure
γ-Methylpyridin
Erhitzen mit H_2SO_4
Oxydation
γ-Methylpyridin
Loiponsäure?
Abbau des Chinins.
Chinin
successive Behandl. mit PCl_5 und alkohol. KOH gibt die Anhydrobase
Oxydation
vorsichtige Oxydation mit $KMnO_4$
Chinen
Chitenin
Kochen mit HBr
Erhitzen mit H_3PO_4
mit CrO_3
Apochinen
p-Methoxylepidin + Merochinen
Chininsäure + Cincholoiponsäure
übergeführt in
Apocinchen

Unsicher ist in diesen Formeln die Stellung des Methyls im Piperidinkern, das ebensogut auch als Methylengruppe zwischem dem γ-Kohlenstoff und dem der Gruppe (—C(OH)—) eingegliedert sein kann; man gelangt zu dieser Formulierung, wenn man die von Königs befürworteten Formeln des Merochinens und der Cincholoiponsäure (p. 82) annimmt, in denen ja kein isoliertes Methyl, sondern ein Essigsäurerest vorhanden ist.

Diese Fragen, welche sich um die letzten Zweifel über die Konstitution des Chinins und Cinchonins drehen, lassen sich zur Zeit noch nicht beantworten.

Einen Ueberblick über die wichtigsten Ergebnisse, welche das Studium des Cinchonins und Chinins geliefert hat, und die zur Aufstellung obiger Konstitutionsformeln führten, gibt die Zusammenstellung p. 90.

Alkaloide der Strychnosarten.

Die Strychnosarten enthalten drei Alkaloide: Das Strychnin, das Brucin und das Curarin. Ueber die beiden ersteren liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Das Curarin dagegen ist noch sehr wenig erforscht und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

Strychnin.

Das Strychnin wurde 1818 von Pelletier und Caventou[1]) in der Ignatiusbohne (dem Samen von Strychnos Ignatii) aufgefunden; es kommt sonst noch in den Krähenaugen (Brechnüssen, den Samen der Früchte von Strychnos nux vomica), in Upas Tieuté, dem Extrakte von Strychnos Tieuté, im Lignum colubrinum vor.

Bildet rhombische Säulen, die nach den Angaben von Beckurts[2]) bei 265° schmelzen (früher wurde der Schmelzpunkt zu 285° angenommen). Es ist in Wasser fast unlöslich, besitzt einen sehr bitteren Geschmack und ist eines der heftigsten bekannten Gifte.

Das Strychnin besitzt die von Regnault ermittelte Formel $C_{21}H_{22}N_2O_2$. Es bildet trotz des Gehaltes an zwei Stickstoffatomen nur mit einem Aequivalent Säure beständige Salze.

---

[1]) Ann. chim. phys. (2), **10**, 142; **12**, 113, 218; **20**, 54; **26**, 44.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 1235; Archiv d. Pharm. **228**, 313.

Der Abbau des atomreichen Moleküls ist mehrfach in Angriff genommen worden, sowohl durch Oxydation als durch Erhitzen mit Zinkstaub und durch Destillation mit Alkalien und alkalischen Erden. Indessen haben die dabei erlangten Resultate bis jetzt keinen sicheren Aufschluss gegeben, weder über die Art der Kohlenstoffverkettung noch über die Rolle der Sauerstoff- und Stickstoffpaare des Moleküls. Nur die nächsten Umwandlungsprodukte des Strychnins sprechen dafür, dass das eine Stickstoffatom einem hydrirten Chinolin- oder Indolring angehört und seinen basischen Charakter durch Verbindung mit einer CO-Gruppe eingebüsst hat.

Die Versuche der Destillation mit Zinkstaub, Kali, Natronkalk und Kalk führten zu einigen wohlcharakterisierten Produkten bekannter Konstitution, wie β-Methylpyridin[1]), Skatol[2]), Carbazol[3]), Aethylamin[4]). Aber diese Substanzen entstehen meist in so geringer Menge, dass sich aus ihrem Auftreten kein bindender Schluss ziehen lässt für die Beurteilung der Natur des Ausgangsmaterials.

In neuerer Zeit ist das Strychnin eingehend von J. Tafel untersucht worden. Er studierte insbesondere die Einwirkung von Jodmethyl auf Strychnin und seine Derivate[5]), die Reduktion des Strychnins und seiner Derivate[6]) und das Verhalten des Strychnins gegen Salpetersäure[7]).

Diese Untersuchungen haben über die Konstitution des Strychnins viele bemerkenswerte Aufschlüsse gegeben, die wir in nachfolgendem zusammenfassen wollen.

Die Methylierungsprodukte des Strychnins und seiner Derivate.

Das Strychnin ist eine tertiäre Base, addiert deshalb nur ein Molekül Jodmethyl unter Bildung des Strychninjodmethylates $C_{21}H_{22}N_2O_2.JCH_3$. Durch Behandlung desselben mit Silbersulfat und Barythydrat entsteht zunächst die Ammoniumbase $C_{21}H_{22}N_2O_2.CH_3(OH)$, aus welcher weiter durch Umlagerung das sogenannte Methylstrychnin gebildet wird.

---

1) Stöhr, Journ. prakt. Chem. [42], 405.

2) Loebisch u. Schoop, Wien. Monatsh. 9, 629; Stöhr, Ber. d. d. chem. Ges. 20, 1108.

3) Loebisch u. Schoop, Wien. Monatsh. 7, 611; 9, 630.

4) Stöhr, Journ. prakt. Chem. 42, 405.

5) Ann. d. Chem. 264, 33.

6) Ebenda 268, 229; 301, 285.

7) Ber. d. d. chem. Ges. 26, 333.

Das *Methylstrychnin* ist, im Gegensatz zum tertiären Strychnin, eine sekundäre Base. Die Natur desselben ist durch Untersuchung der Hydrate des Strychnins, insbesondere des Strychnols, aufgeklärt worden.

Das *Strychnol* entsteht bei der Behandlung des Strychnins mit alkoholischem Natron, indem dabei ein Molekül Wasser in das Strychninmolekül aufgenommen wird, so dass ihm die Formel $C_{21}H_{24}N_2O_3$ zukommt.

Die genauere Untersuchung des Strychnols hat gezeigt, dass dasselbe eine Imidogruppe und ein Carboxyl enthält, also eine Imidosäure ist. Diese Gruppen lassen sich im Strychnin selbst nicht nachweisen, entstehen also erst bei der Bildung des Strychnols durch Eintritt eines Moleküls Wasser in das Strychninmolekül. Dadurch gelangt man zur Annahme, dass im Strychnin die Gruppe (—CO—N=) enthalten sei. Dann stehen Strychnin und Strychnol in ähnlichem Verhältnis zu einander, wie Isatin und Isatinsäure. Tafel führte daher für das Hydrat des Strychnins, das Strychnol, die Bezeichnung *Strychninsäure* ein.

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}CO-CO\\ \quad\;|\\ \;——NH\end{matrix}\right. \qquad\qquad C_6H_4\left\langle\begin{matrix}CO—COOH\\ NH_2\end{matrix}\right.$$

Isatin — Isatinsäure

$$(C_{20}H_{22}NO)\left\langle\begin{matrix}CO\\ |\\ N\end{matrix}\right. \qquad\qquad (C_{20}H_{22}NO)\left\langle\begin{matrix}COOH\\ NH\end{matrix}\right.$$

Strychnin — Strychninsäure.

Das Vorhandensein der Imidogruppe in der Strychninsäure wird bewiesen durch den Verlauf der Methylierung, welcher auch zugleich den Beweis für das Vorhandensein eines Carboxyls in der Verbindung lieferte.

Aber noch in anderer Beziehung hat die Methylierung der Strychninsäure Aufklärung gebracht. Wird die Jodmethylstrychninsäure mit Silberoxyd behandelt, so bildet sich ein Silbersalz, das sich beim Erwärmen mit Wasser in Jodsilber und eine Base $C_{22}H_{26}N_2O_3$ zersetzt:

$$C_{21}H_{23}AgN_2O_3(CH_3J) = C_{22}H_{26}N_2O_3 + AgJ.$$

Diese Base ist nichts anderes als das sogenannte *Methylstrychnin*. Nach seiner Entstehung aus dem Silbersalz

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} N{<}^{CH_3}_{J} \\ -COOAg \\ NH \end{cases}$$

muss man demselben die Formel

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} N{<}^{CH_3}_{O} \\ -CO \\ NH \end{cases}$$

zuschreiben; es ist also ein Betaïn (inneres Salz einer Ammoniumbase) und zwar das Methylbetaïn der Strychninsäure.

Die schon erwähnte Umlagerung des Methylstrychniniumhydroxyds in Methylstrychnin ist dann so zu erklären, dass zuerst durch Aufnahme von Wasser Strychninsäure-Methylhydroxyd entsteht, das dann wieder Wasser abspaltet.

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} N{<}^{CH_3}_{OH} \\ -CO \\ N \end{cases} \longrightarrow (C_{20}H_{22}O)\begin{cases} N{<}^{CH_3}_{OH} \\ -COOH \\ NH \end{cases} \longrightarrow$$

Methylstrychninium-hydroxyd — Strychninsäure-methylhydroxyd

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} N{<}^{CH_3}_{O} \\ -CO \\ NH \end{cases}$$

Methylstrychnin.

Wie das Jodmethylat der Strychninsäure, so bildet auch die Jodmethyl-Methyl-Strychninsäure ein Silbersalz, das sich beim Erwärmen mit Wasser zersetzt in Jodsilber und eine Base $C_{23}H_{28}N_2O_3$, das sogenannte

Dimethylstrychnin

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} N{<}^{CH_3}_{O} \\ -CO \\ N-CH_3 \end{cases}$$

Es ist das Methylbetaïn der Methylstrychninsäure

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} N<\begin{matrix}CH_3\\OH\end{matrix} \\ -COOH \\ N-CH_3 \end{cases} \longrightarrow (C_{20}H_{22}O)\begin{cases} N<\begin{matrix}CH_3\\O\end{matrix} \\ -CO \\ N-CH_3 \end{cases}$$

und kann durch Behandlung des Additionsproduktes von Jodmethyl an Methylstrychnin mit Silbersulfat und Baryt erhalten werden [1]).

Das *Dimethylstrychnin* ist also ein einfaches Methylsubstitutionsprodukt des Methylstrychnins. Das letztere enthält eine Imidogruppe, welche in ersterem methyliert ist.

Dem entspricht auch das Verhalten der beiden Körper gegen salpetrige Säure. Während das Methylstrychnin damit ein Nitrosamin bildet, wird das Dimethylstrychnin in einen Nitrosokörper verwandelt, welcher ganz dem Nitrosodimethylanilin entspricht.

Die Analogie zwischen Dimethylstrychnin und Dimethylanilin erstreckt sich ferner auf die Bildung der Leukobase eines grünen Farbstoffes beim Erwärmen mit Benzaldehyd und Chlorzink und auf die Bildung eines gelben Azofarbstoffes bei Einwirkung von Diazobenzolsulfosäure.

Durch diese Beobachtungen ist erwiesen, dass die Gruppe ($=N-CH_3$) im Dimethylstrychnin, also auch die Imidogruppe im Methylstrychnin und schliesslich das Stickstoffatom der Gruppe ($=N-CO$) im Strychnin durch eine Valenz direkt mit einem Benzolkern verbunden sind, denn nur den aromatischen, tertiären Aminen sind die erwähnten Reaktionen eigentümlich.

Das Vorhandensein eines durch eine Valenz an Stickstoff gebundenen Benzolkernes folgt ferner aus dem Verhalten eines anderen Strychninderivates, der *Methylisostrychninsäure.*

Dieselbe wird leicht erhalten durch Behandlung des wasserfreien Jodhydrates der Isostrychninsäure mit Jodmethyl bei 100°. Die Isostrychninsäure ist eine der Strychninsäure isomere Verbindung, die sich von der letzteren dadurch charakteristisch unterscheidet, dass sie nicht wieder glatt in Strychninsäure zurückverwandelt werden kann. In den sonstigen Reaktionen zeigt dieselbe eine so vollkommene Analogie mit der Strychninsäure, dass die oben für Strychninsäure aufgestellte Formel

$$(C_{20}H_{22}ON)\begin{cases} COOH \\ NH \end{cases}$$

[1]) Tafel, Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 2835.

auch für die Isostrychninsäure Geltung haben dürfte. Die Verschiedenheit der beiden Körper und ihrer Derivate wird also in einer Verschiedenheit des Restes ($C_{20}H_{22}ON$) zu suchen sein.

Die Methylisostrychninsäure nun verhält sich in vielen Reaktionen gleich dem Dimethylstrychnin und analog den dialkylierten Anilinen[1]).

Beim Erhitzen mit Benzaldehyd und Chlorzink bildet sich der Leukokörper eines grünen Farbstoffes. Bei der Einwirkung von Diazobenzolsalzen auf die Säure entsteht ein Azofarbstoff, ähnlich dem Helianthin. Salpetrige Säure erzeugt eine grüne Nitrosoverbindung.

Wie die Methylisostrychninsäure den tertiären Anilinen, so entspricht die Isostrychninsäure selbst den Monoalkylanilinen. Das Nitrosamin der Isostrychninsäure erleidet beim Behandeln mit alkoholischer Salzsäure ganz glatt eine Umlagerung, wie sie auch am Nitrosamin des Methylanilins beobachtet ist, indem die Nitrosoisostrychninsäure entsteht, welche die Nitrosogruppe an dem Kern gelagert enthält.

$$(C_{20}H_{22}NO)\langle {COOH \atop N-NO} \quad \text{liefert} \quad NO-(C_{20}H_{21}NO)\langle {COOH \atop NH}$$

analog dem Uebergang von

$$C_6H_5-\underset{\displaystyle NO}{\underset{|}{N}}-CH_3 \quad \text{in} \quad NO-C_6H_4-NH-CH_3.$$

Diese Nitrosoisostrychninsäure ähnelt in ihrem Verhalten vielfach Nitrosoverbindungen des Tetrahydrochinolins[2]).

Es findet sich noch in verschiedenen anderen Richtungen Uebereinstimmung zwischen Derivaten des Strychnins mit solchen des Tetrahydrochinolins.

So z. B. liefern alle Strychninkörper, welche an dem mit dem Benzolkern verbundenen Stickstoffatom methyliert sind, in saurer Lösung mit geringen Mengen salpetriger Säure oder mit anderen Oxydationsmitteln eine gelbrote Farbenreaktion[3]). Ganz dasselbe Verhalten zeigt das Kairolin[4]) (Methyltetrahydrochinolin).

Ferner hat Tafel gefunden, dass die bekannte blaue Farbenreaktion, welche auftritt, wenn Strychnin in konzentrierter Schwefel-

---

[1]) Tafel, Ann. d. Chem. **268**, 230.
[2]) Ann. d. Chem. **268**, 231.
[3]) Ann. d. Chem. **268**, 232.
[4]) Feer und Königs, Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 2389.

säure gelöst mit Oxydationsmitteln behandelt wird, eine allgemeine Reaktion der Acylaniline und Acyltetrahydrochinoline darstellt[1]).

Die Analogie von Derivaten des Strychnins mit solchen des Tetrahydrochinolins ist also eine sehr weitgehende.

Nach alledem wird man im Molekül des Strychnins einen Anilinrest, wahrscheinlich in Form einer Tetrahydrochinolingruppe, anzunehmen haben, an deren Stickstoffatom ein im übrigen noch ringförmig verkettetes Carbonyl gebunden ist, so dass also das Strychnin als ein kompliziertes Säureanilid erscheint.

Allerdings ist es bis jetzt noch nicht gelungen, durch Oxydation von Strychninderivaten einen sicher als Chinolinabkömmling charakterisierten Körper darzustellen.

Reduktionsprodukte des Strychnins und seiner Derivate[2]).

Beim Kochen des Strychnins mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure und amorphem Phosphor entsteht neben anderen, nicht krystallisierenden Produkten ein gut krystallisierender Körper von der Formel $C_{21}H_{26}N_2O$. Es wird also ein Sauerstoffatom des Strychnins eliminiert während Wasserstoff eintritt.

$$\underset{\text{Strychnin}}{C_{21}H_{22}N_2O_2} + 6H = \underset{\text{Desoxystrychnin.}}{C_{21}H_{26}N_2O} + H_2O$$

Die Verbindung wurde von Tafel, da sie sich im allgemeinen in ihren Reaktionen dem Strychnin ganz analog verhält, *Desoxystrychnin* genannt. Es enthält noch die Carboxylgruppe des Strychnins, also ist bei seiner Bildung das andere, dieser (CO)-Gruppe nicht angehörige Sauerstoffatom durch die Reduktion eliminiert worden.

Ferner ist festgestellt, dass das Desoxystrychnin gleich dem Strychnin neben dem mit der Carbonylgruppe verbundenen Stickstoffatom ein tertiäres enthält, dass also keines der vier bei der Reduktion eingetretenen Wasserstoffatome mit Stickstoff in Bindung steht.

$$(C_{20}H_{26})\begin{cases} N \\ CO \\ N \end{cases} \qquad (C_{20}H_{26})\begin{cases} N \\ COOH \\ NH \end{cases} \qquad (C_{20}H_{26})\begin{cases} N{<}^{J}_{CH_3} \\ CO \\ NH \end{cases}$$

Desoxystrychnin — Desoxystrychninsäure — Desoxystrychninjodmethylat.

---

[1]) Ann. d. Chem. 268, 233; Ber. d. d. chem. Ges. 25, 412. Die Acylaniline liefern die Farbenreaktion nur dann, wenn das zum Stickstoff in p-Stellung stehende Wasserstoffatom des Benzolkernes nicht substituiert ist.

[2]) Tafel, Ann. d. Chem. 268, 229; 301, 285.

Die weitere Reduktion des Desoxystrychnins gelingt auf verschiedene Weise, am besten auf elektrolytischem Wege[1]). Sie verläuft dann glatt nach der Gleichung:

$$C_{21}H_{26}N_2O + 4H = C_{21}H_{28}N_2 + H_2O.$$

Das Produkt unterscheidet sich in verschiedenen Eigenschaften vom Desoxystrychnin. Salpetrige Säure erzeugt ein gelbgrünes Nitrosoprodukt, Diazobenzolsalz einen gelben Azofarbstoff, Bittermandelöl bei Gegenwart von Zinkchlorid die Leukobase eines grünen Farbstoffes.

Diese Reaktionen bestätigen die im vorhergehenden ausgeführte Annahme, dass die Strychninderivate einen methylierten Tetrahydrochinolinring oder einen methylierten Dihydroindolring enthalten dürften.

Danach wäre im Strychnin wie im Desoxystrychnin die Atomgruppierung

CO — N (Chinolinring) resp. CO — N (Indolring)

vorhanden.

Die Reduktion des Desoxystrychnins zur sauerstofffreien Base besteht dann in der Umwandlung jener Gruppe in folgende

CH_2 — N (Chinolinring) resp. CH_2 — N (Indolring)

Auch die dem Strychnin zu Grunde liegende, sauerstofffreie Base ist von Tafel dargestellt worden. Er hat dieselbe *Strychnolin* und daher das aus Desoxystrychnin gewonnene Produkt *Dihydrostrychnolin* genannt.

[1]) Die Versuche über „elektrolytische Reduktion" des Strychnins werden nicht ausführlich besprochen, da sie erst vor kurzem von Tafel begonnen und noch keineswegs abgeschlossen sind.

$(C_{20}H_{22}O) \langle N, CO, N$ — Strychnin

$(C_{20}H_{24}) \langle N, CH_2, N$ — Strychnolin

$(C_{20}H_{26}) \langle N, CO, N$ — Desoxystrychnin

$(C_{20}H_{26}) \langle N, CH_2, N$ — Dihydrostrychnolin.

Das Desoxystrychnin zeigt noch die spezifische Strychninwirkung, wenn auch in stark abgeschwächtem Masse.

Dagegen fehlt dem Strychnolin, sowie dem Dihydrostrychnolin jede krampferregende Wirkung. Es geht also mit dem Uebergang der Atomgruppierung

CO — N (am Benzolkern) in CH_2 — N (am Benzolkern)

die spezifische Strychninwirkung verloren.

Nun ist aber die Strychninwirkung derjenigen des Oxypiperidins (Piperidons) sehr ähnlich. Ferner beweist die Ueberführbarkeit des Strychnins in Strychninsäure sowie des Desoxystrychnins in Desoxystrychninsäure, dass in beiden Basen das Carbonyl, welches mit dem andererseits an einem Benzolkern sitzenden Stickstoffatom verbunden ist, als Glied eines Ringes vorhanden sein muss; verschiedene Versuche weisen darauf hin, dass jener Ring ein ungesättigter sei; unter Berücksichtigung dieser Argumente kommt man dazu, im Strychnin eine piperidonartige Gruppierung

CO, N (Ringformel) oder CO, N (Ringformel)

anzunehmen.

Reduziert man im Strychnin die piperidonartige Gruppe, ohne im übrigen das Molekül zu verändern, was sich durch die direkte elektrolytische Reduktion des Strychnins erreichen lässt, so gelangt man zu zwei Basen von der Formel $C_{21}H_{29}N_2O_2$ und $C_{21}H_{24}N_2O$. Die letztere derselben, *Strychnidin* genannt, steht, wie aus ihren Reaktionen zu schliessen ist, zum Strychnin $C_{21}H_{26}N_2O_2$ in demselben Verhältnis wie das Dihydrostrychnolin $C_{21}H_{26}N_2$ zum Desoxystrychnin $C_{21}H_{26}N_2O$, so dass also wirklich bei ihrer Bildung gerade dasjenige Sauerstoffatom aus dem Strychninmolekül verschwindet, welches im Molekül des Desoxystrychnins intakt ist.

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\quad /\!\!/ N \\ (C_{20}H_{22}O) \langle\!-\!CH_2 \\ \qquad\qquad\quad \;\;\;| \\ \qquad\qquad\quad \diagdown N \end{array}$$

Strychnidin.

Während nun aber Strychnolin und Dihydrostrychnolin die krampferregende Wirkung des Strychnins nicht zeigen, hat sich das Strychnidin als ein heftiges, im Grade der Wirksamkeit zwischen Desoxystrychnin und Strychnin stehendes Krampfgift erwiesen. Vergleicht man die Formeln

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\quad /\!\!/ N \\ (C_{20}H_{22}O) \langle\!-\!CO \\ \qquad\qquad\quad \;\;\;| \\ \qquad\qquad\quad \diagdown N \end{array} \qquad \begin{array}{l} \qquad\qquad\quad /\!\!/ N \\ (C_{20}H_{22}O) \langle\!-\!CH_2 \\ \qquad\qquad\quad \;\;\;| \\ \qquad\qquad\quad \diagdown N \end{array}$$

Strychnin — Strychnidin

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad /\!\!/ N \\ (C_{20}H_{26}) \langle\!-\!CO \\ \qquad\qquad \;\;\;| \\ \qquad\qquad \diagdown N \end{array} \qquad \begin{array}{l} \qquad\qquad /\!\!/ N \\ (C_{20}H_{24}) \langle\!-\!CH_2 \\ \qquad\qquad \;\;\;| \\ \qquad\qquad \diagdown N \end{array} \qquad \begin{array}{l} \qquad\qquad /\!\!/ N \\ (C_{20}H_{26}) \langle\!-\!CH_2 \\ \qquad\qquad \;\;\;| \\ \qquad\qquad \diagdown N \end{array}$$

Desoxystrychnin — Strychnolin — Dihydrostrychnolin,

so lässt sich schliessen, dass die spezifische Giftwirkung des Strychnins nicht der piperidonartigen Gruppe seines Moleküls allein, sondern zum Teil der zweiten sauerstoffhaltigen Gruppe desselben zuzuschreiben ist. Wird eine dieser Gruppen durch Reduktion verändert, so tritt nur eine Schwächung der Krampfgiftwirkung ein, erst wenn beide reduziert sind, hört die Krampfgiftwirkung überhaupt auf. Vielleicht ist die eminente Wirkung des Strychnins als Rückenmarks- oder Krampfgift gerade dem Zusammentreffen zweier in diesem selben Sinne wirksamer Gruppen in seinem Molekül zuzuschreiben[1]).

---

[1]) Tafel, Ann. d. Chem. 301, 292.

In der zweiten sauerstoffhaltigen Atomgruppe ist das Sauerstoffatom höchst wahrscheinlich in ätherartiger Bindung anzunehmen als Glied einer weiteren ringförmigen Atomgruppe. Auch das tertiäre Stickstoffatom des Strychnins muss mindestens einem Ringe angehören.

Somit weisen alle gelegentlich der Reduktion des Strychnins und seiner Derivate erhaltenen Resultate darauf hin, dass im Strychnin eine grosse Zahl ringförmiger, zum grössten Teil hydrierter Gruppen ineinander gegliedert sind.

Die umstehenden Tabellen mögen die Uebersicht über die vorstehenden Ausführungen erleichtern.

Einwirkung von Salpetersäure auf Strychnin und seine Derivate.

Die Einwirkung von Salpetersäure unter Ausschluss von Wasser führt zu einfachen Nitroderivaten des Strychnins [1]).

Bei kurzdauernder Behandlung mit verdünnter Salpetersäure entsteht ein gut krystallisierender Körper von der Zusammensetzung $C_{21}H_{23}N_5O_{10}$, der sich als das Nitrat einer Base $C_{21}H_{22}N_4O_7$ erwies, welche gleichzeitig saure Eigenschaften zeigt. Die Bildung des Nitrates aus Strychnin verläuft nach folgender Gleichung:

$$C_{21}H_{22}N_2O_2 + 3HNO_3 = C_{21}H_{22}N_2O_3(NO_2)_2,\ HNO_3 + H_2O.$$

Der saure Charakter der Verbindung sowie der Umstand, dass ein gleichzusammengesetztes Nitrat mit ganz ähnlichen Eigenschaften beim Behandeln der Isostrychninsäure mit verdünnter Salpetersäure entsteht, machen es wahrscheinlich, dass jene aus Strychnin entstehende Verbindung als das Nitrat einer Dinitrostrychninsäure

$$(C_{21}H_{20}O(NO_2)_2) \begin{cases} N \\ -COOH \\ NH \end{cases}$$

aufzufassen sei, was allerdings noch nicht positiv bewiesen ist. Das Produkt ist daher von Tafel *Dinitrostrychninhydrat* [2]) genannt worden.

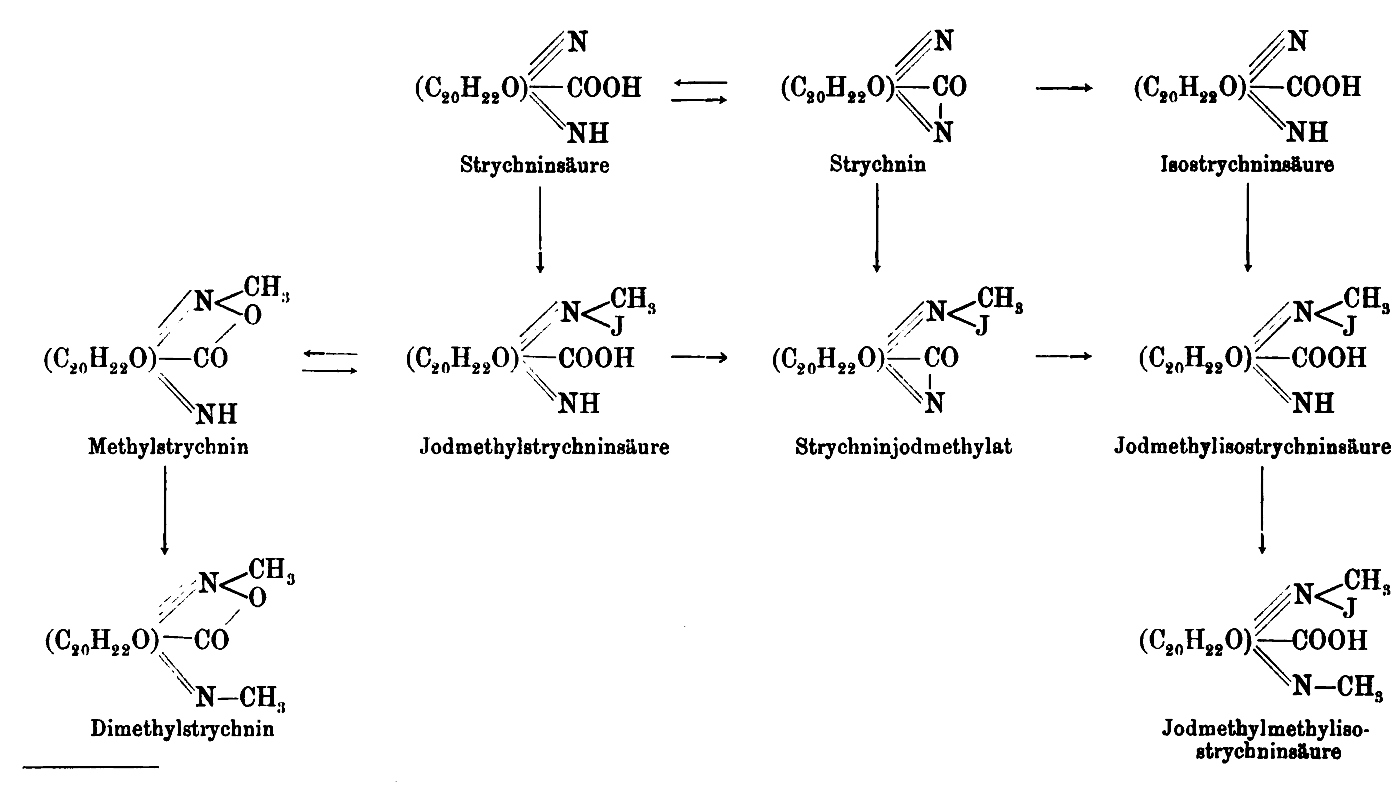
Das Nitrat dieses Dinitrostrychninhydrates stimmt in der Zusammensetzung mit dem sogenannten *Kakostrychnin* überein, welches

---

[1]) Claus u. Glassner, Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 774.

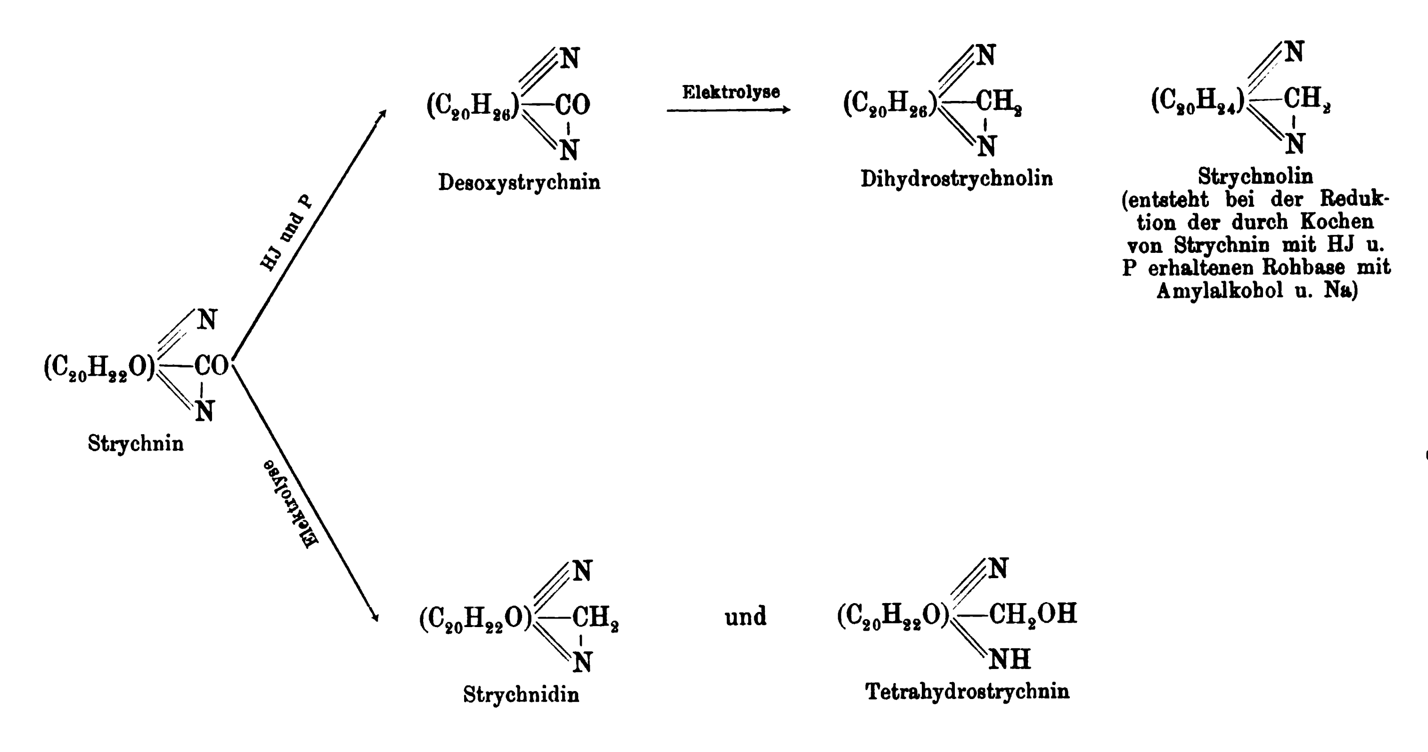
[2]) Ann. d. Chem. **301**, 332.

Tabelle der wichtigsten Methylierungsprodukte des Strychnins und seiner Hydrate[1]).



[1]) Man vergl. Tafel, Ann. **264**. 84.

Tabelle der Reduktionsprodukte des Strychnins.



Claus und Glassner[1]) bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Strychnin erhalten haben, und ist nach den Angaben von Tafel mit diesem identisch[2]).

Bei längerer Einwirkung von kochender 20%iger Salpetersäure[3]) auf Strychnin erhielt Tafel neben Oxalsäure und Pikrinsäure eine grössere Anzahl nitrierter Säuren, von denen eine, die gut krystallisiert und beständig ist, in reichlicher Ausbeute entsteht. Sie ist ein Oxydationsprodukt des Strychnins, hat die Zusammensetzung $C_{10}H_5N_3O_8$ und enthält zwei Nitrogruppen, denn sie liefert bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure das Hydrochlorat einer Diaminosäure $C_{10}H_9N_3O_4$. Beim Erhitzen geht sie unter Kohlensäureabspaltung in die Verbindung $C_9H_5NO_2(NO_2)_2$ über, welche *Dinitrostrychol*[4]) genannt wurde, so dass also die Carbonsäure den Namen *Dinitrostrycholcarbonsäure*[5]) $C_9H_4NO_2(NO_2)_2(CO_2H)$ erhält.

Die Zusammensetzung des Dinitrostrychols lässt unter Berücksichtigung seiner grossen Beständigkeit gegen Oxydationsmittel und seiner sonstigen Eigenschaften bezüglich seiner Konstitution nach Tafel kaum eine andere Deutung zu, als dass ein Dinitrodioxychinolin oder etwa ein Dinitrodioxyisochinolin vorliege[6]). Doch ist es bisher nicht gelungen, diese Annahme durch Ueberführung des Strychols in ein bekanntes Chinolin- oder Isochinolinderivat oder durch Versuche in synthetischer Richtung genügend zu stützen.

Brucin.

Das Brucin findet sich, häufig gemeinsam mit dem Strychnin, im Holze und in den Samen verschiedener Strychnosarten.

Es wurde 1819 von Pelletier und Caventon aus der falschen Augustura gewonnen[7]). Seine Zusammensetzung haben eingehend

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 774.

[2]) Ann. d. Chem. **301**, 299.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 333; Ann. d. Chem. **301**, 336.

[4]) Ann. d. Chem. **301**, 299, 343.

[5]) Ebenda p. 299, 338.

[6]) Auch die Formulierung des Dinitrostrychols nach dem Schema einer Dinitroindolcarbonsäure lässt sich nicht ganz von der Hand weisen; vergl. Ann. d. Chem. **301**, 300.

[7]) Ann. chim. phys. **10**, 142; **12**, 113, 218; **20**, 54; **26**, 44.

zuerst Liebig[1]) und Regnault[2]), dann Dollfus[3]), Strecker[4]) und Shenstone[5]) untersucht. Jetzt darf die Formel

$$C_{23}H_{26}N_2O_4$$

als festgestellt betrachtet werden.

Aus heissem Wasser krystallisiert das Alkaloid mit vier[6]), aus Alkohol mit zwei Molekülen Krystallwasser.

Die wasserhaltige Substanz schmilzt etwas über 100° in ihrem Krystallwasser. Der Schmelzpunkt der wasserfreien Verbindung liegt bei 178°.

Die physiologische Wirkung des Brucins entspricht — jedoch in gemilderter Form — derjenigen des Strychnins. Es ist daher auch weniger giftig als dieses.

„Das Brucin ist ebenfalls wie das Strychnin eine einsäurige, tertiäre Base[7]).

Das gemeinschaftliche Vorkommen von Strychnin und Brucin und ihre gemeinschaftliche Eigentümlichkeit, trotz des Gehaltes an zwei Stickstoffatomen nur mit einem Aquivalent Säure beständige Salze zu bilden, führten sehr frühzeitig zu der Vermutung, dass die beiden Alkaloide nahe verwandte chemische Individuen seien[8]).

Das Brucin enthält zwei Methoxylgruppen, was durch die Zeiselsche Methode der Methoxylbestimmung erwiesen wurde[9]). Shenstone konnte durch Einwirkung von Salzsäure auf Brucin Chlormethyl abspalten, während Strychnin bei gleicher Behandlung kein Chlormethyl lieferte[10]).

Nachdem nun die Formel des Strychnins einwandsfrei zu $C_{21}H_{22}N_2O_2$ festgestellt ist, also die Differenz der Formeln von Strychnin und Brucin $C_2H_4O_2$ beträgt, gewann die Vermutung an Wahrscheinlichkeit, dass das Brucin nichts anderes sei als das Dimethoxylstrychnin. Diese Auffassung ist zwar auch jetzt noch nicht bewiesen und gründet sich noch immer in der Hauptsache auf das häufige gemeinschaftliche

---

1) Ann. d. Chem. **26**, 20.

2) Ebenda **41**.

3) Ann. d. Chem. **65**, 220.

4) Ebenda **91**, 87.

5) Journ. chem. Soc. **39**, 456.

6) Moufang u. Tafel erhielten in einem Falle beim Umkrystallisieren des Alkaloids aus heissem Wasser eine Krystallisation, welche nur zwei Moleküle Wasser enthielt (Ann. d. Chem. **304**, 25).

7) Regnault, Ann. d. Chem. **26**, 21.

8) Liebig, Ann. d. Chem. **26**, 42.

9) Wien. Monatsh. **6**, 989.

10) Journ. chem. Soc. **43**, 101.

Vorkommen der beiden Alkaloide in einer und derselben Pflanze und auf die gleichartige physiologische Wirkung. Immerhin haben die Untersuchungen über das Brucin einige bemerkenswerte Beiträge zur Konstitutionsfrage desselben geliefert.

Die erwähnte blaue Farbenreaktion, welche Strychnin gibt, wenn es in konzentrierter Schwefelsäure mit Oxydationsmitteln behandelt wird, tritt beim Brucin nicht auf[1]).

Nachdem nachgewiesen ist, dass Acylaniline diese Farbenreaktion nur dann liefern, wenn das zum Stickstoff in p-Stellung stehende Wasserstoffatom des Benzolkernes nicht substituiert ist (s. p. 97 Anmerk. 1), erklärt sich dieser scheinbare Widerspruch, wenn man annimmt, dass im Brucinmolekül das eine der beiden Methoxyle jene p-Stellung innehabe.

Beim Schmelzen des Brucins mit Aetzkali erhielt Ochsner[2]) β-Lutidin, γ-Cutidin, α-Collidin, β-Collidin und Tetrahydrochinolin. Wir möchten aus dieser für Konstitutionsbestimmungen wohl zu brutalen Reaktion keinen weiteren Schluss ziehen.

Nach den im vorstehenden erörterten Untersuchungen von Tafel[3]) erscheint das Strychnin als ein kompliziertes Säureanilid. Um die Auffassung des Brucins als Dimethoxylstrychnin auf ihre Berechtigung zu prüfen, haben Moufang und Tafel[4]) untersucht, inwieweit sich jene Reaktionen, welche auf die Säureanilidnatur des Strychnins zurückgeführt worden sind, auch beim Brucin durchführen lassen.

Einwirkung von Natronlauge auf Brucin.

Das Strychnin wird bei der Behandlung mit alkoholischem Natron in Strychninsäure übergeführt, welche äusserst leicht unter Wasserverlust wieder in das Alkaloid übergeht[5]).

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} \cdots N \\ -CO \\ \cdots N \end{cases} \rightleftarrows (C_{20}H_{22}O)\begin{cases} \cdots N \\ -COOH \\ -NH \end{cases}$$

Strychnin — Strychninsäure.

[1]) Das Brucin seinerseits gibt mit Salpetersäure eine rote Färbung, welche mit Zinnchlorür in eine violette übergeht, während Strychnin diese Farbenreaktion nicht liefert.

[2]) C. r. **95**, 298; **99**, 1077.

[3]) Ann. d. Chem. **264**, 33; **268**, 229; **301**, 285.

[4]) Ann. d. Chem. **304**, 26.

[5]) Ebenda **264**, 37.

Nach einem Verfahren von Shenstone[1]), das von Tafel[2]) verbessert wurde, lässt sich durch Behandlung von Brucin mit Natronlauge ein Körper erhalten, der die grösste Uebereinstimmung mit der Strychninsäure zeigt. Er verwandelt sich schon beim Kochen mit Wasser in Brucin zurück. Er liefert gleich der Strychninsäure ein Nitrosamin, lagert Jodmethyl an und das entstandene Jodmethylat verrät seinen Charakter als Carbonsäure durch saure Reaktion der wässerigen Lösung. Beim Erwärmen mit verdünnten Säuren geht die Jodmethylverbindung in Brucinjodmethylat über. Wie die Strychninsäure enthält also auch das Brucinderivat ein Carboxyl neben einem Imid (NH), es ist ein vollkommenes Analogon der ersteren. Moufang und Tafel haben daher dieses Derivat „*Brucinsäure*“ [3]) genannt.

$$[C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O]\begin{cases} \equiv N \\ -CO \\ -N \end{cases} \rightleftarrows [C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O]\begin{cases} \equiv N \\ -COOH \\ -NH \end{cases} \longrightarrow$$

Brucin Brucinsäure

$$[C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O]\begin{cases} \equiv N<^{CH_3}_{J} \\ -COOH \\ -NH \end{cases}$$

Jodmethylbrucinsäure.

Ebenso wie aus der Jodmethylstrychninsäure das Methylstrychnin[4]) konnten Moufang und Tafel aus der Jodmethylbrucinsäure eine krystallisierende, neutral reagierende Substanz der Zusammensetzung $C_{24}H_{30}N_2O_5 . 4H_2O$ erhalten, welcher in Analogie mit dem Methylstrychnin eine betaïnartige Konstitution nach dem Schema

$$[C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O]\begin{cases} \equiv N<^{CH_3}_{O} \\ -CO \\ -NH \end{cases}$$

Methylbrucin

[1]) Journ. chem. Soc. **89**, 461.
[2]) Ann. d. Chem. **304**, 38.
[3]) Ein von Shenstone als „Hydrobrucine“ beschriebenes Derivat dürfte nach Moufang und Tafel zum grösseren Teil aus Brucinsäure bestanden haben.
[4]) Ann. d. Chem. **264**, 39.

zukommen dürfte. Dieses Methylbrucin entsteht auch, wenn Methylbruciniumsulfat in heisser wässeriger Lösung mit Baryt zersetzt wird, also analog der Bildung des Methylstrychnins aus Methylstrychniniumsulfat unter intermediärer Bildung des Methylbruciniumhydroxyds:

$$[C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O]\begin{cases} N{<}^{CH_3}_{OH} \\ CO \\ N \end{cases} \longrightarrow [C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O]\begin{cases} N{<}^{CH_3}_{O} \\ CO \\ NH \end{cases}$$

Diese Reaktionen zeigen, wie eine Reihe von chemischen Veränderungen des Strychnins, welche von Tafel auf die Atomgruppe (=N—CO—) zurückgeführt worden sind, sich auch beim Brucin durchführen lassen.

Auch im

Verhalten gegen Salpetersäure

ist das Brucin dem Strychnin ähnlich. Während aber bei letzterem zwei Nitrogruppen in das Molekül eintreten, lässt im Brucin die Gegenwart der Methoxyle nur das Eintreten einer Nitrogruppe zu.

Mit 5%iger Salpetersäure gibt Brucin das krystallisierte Nitrat einer Base $C_{23}H_{27}N_3O_7$, welche also durch Eintritt einer Nitrogruppe nach der Gleichung

$$C_{23}H_{26}N_2O_4 + HNO_3 = C_{23}H_{27}(NO_2)N_2O_5$$

gebildet wird, ohne dass die Methyle abgespalten werden. Diese Base bildet das vollkommene Analogon des Dinitrostrychninhydrates und ist deshalb *Nitrobrucinhydrat* [1]) genannt worden. Die kräftig saure Natur der Verbindung legt die Vermutung nahe, dass sie ein Nitroderivat der Brucinsäure sei von der Formel

$$[C_{20}H_{22}(OCH_3)_2(NO_2)O]\begin{cases} N \\ COOH \\ NH \end{cases}$$

Indes bedarf diese Formel noch des näheren Beweises.

Bei der Einwirkung warmer 10%iger Salpetersäure auf Brucin erhielten Tafel und Moufang ebenfalls ein krystallisiertes Nitrat $C_{21}H_{23}(NO_2)N_2O_5$, HNO_3. Hier sind also beide Methoxyle verseift

[1]) Ann. d. Chem. **304**, 33.

worden und die Bildung dieses Nitrats ist nach folgender Gleichung verlaufen:

$$C_{21}H_{20}(OCH_3)_2N_2O_2 + 4HNO_3 = C_{21}H_{21}(OH)_2(NO_2)N_2O_3, \ HNO_3 + 2CH_3NO_3.$$

Die Zusammensetzung dieses Nitrates stimmt fast vollständig mit der überein, welche Laurent und Strecker für ein von ihnen dargestelltes, Kakothelin genanntes Präparat gefunden haben. Deshalb ist diesem Nitrat auch der Name *Kakothelin* belassen worden. Die ihm zu Grunde liegende Base wurde *Bidesmethylnitrobrucinhydrat* genannt wegen ihrer Beziehung zum Nitrobrucinhydrat.

Die im vorstehenden besprochenen Reaktionen lassen die Annahme wohl zu, dass das Brucin Dimethoxylstrychnin sei, beweisen dieselbe aber keineswegs.

Ein positiverer Beweis hiefür könnte vielleicht in der Mitteilung von Hanssen[1]) erblickt werden, welcher aus beiden Alkaloiden die gleiche Säure $C_{16}H_{18}N_2O_4 = C_{15}H_{17}N_2O_2 - COOH$ erhalten haben will. Doch ist diese Mitteilung aus verschiedenen Gründen, insbesondere deshalb weil Tafel die Säure nach Hanssens Angaben nicht erhalten konnte[2]), nur mit Vorsicht zu Schlüssen zu verwerten.

Somit gründet sich auch jetzt noch die Auffassung des Brucins als Dimethoxylstrychnin hauptsächlich auf das häufige gemeinschaftliche Vorkommen von Brucin und Strychnin in einer und derselben Pflanze und auf die gleichartige physiologische Wirkung beider Alkaloide.

Der bündigste Beweis für diese Auffassung wäre das Gelingen der Ueberführung von Strychnin in Brucin oder umgekehrt.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 2849; **18**, 777 u. 1917; **20**, 453.

[2]) Ann. d. Chem. **301**, 297; **304**, 36.

IV.

Alkaloide der Isochinolingruppe.

In diese Gruppe sind drei Opiumalkaloide, nämlich

Papaverin,

Narkotin und

Narceïn

einzureihen. Die beiden ersten sind direkt Abkömmlinge des Isochinolins, während das letztere zu demselben in gewisser Beziehung steht.

Berücksichtigt man die Thatsache, dass auch die in der Wurzel von Hydrastis canadensis auftretenden Alkaloide

Hydrastin und

Berberin

Derivate des Isochinolins sind, so tritt uns die Bedeutung dieser Verbindung als Stammsubstanz von Pflanzenbasen deutlich vor Augen.

Papaverin,

Tetramethoxybenzylisochinolin.

$O \cdot CH_3$

C

HC $\quad$ $C \cdot O \cdot CH_3$

HC $\quad$ CH

C

CH_2

C $\quad$ CH

C

N $\quad$ $C \cdot O \cdot CH_3$

HC $\quad$ $C \cdot O \cdot CH_3$

C

CH $\quad$ CH

Das Papaverin wurde im Jahre 1848 von Merck[1]) aus dem Opium, in dem es in geringer Menge (0,8 bis 1%) enthalten ist, abgeschieden; es hat die Zusammensetzung $C_{20}H_{21}NO_4$.

Es krystallisiert in Prismen und schmilzt bei 147°, ist in Wasser und in Alkalien fast unlöslich.

Die Konstitution des Papaverins folgte aus den schönen und umfassenden Arbeiten von Guido Goldschmiedt[2]).

Er gelangte zur obigen Formel durch das Studium der Zersetzungsprodukte, welche die Halogensäuren, Kaliumpermanganat und schmelzendes Alkali aus dem Papaverin bilden.

Jodwasserstoffsäure spaltet aus dem Papaverin vier Moleküle Jodmethyl ab und es entsteht Papaverolin[3]).

HO, HO, N, CH_2, OH, OH

Papaverolin.

Durch diese Reaktion sind also vier Methoxylgruppen im Papaverin nachgewiesen.

Zerlegung des Papaverins durch schmelzendes Alkali.

Schmelzendes Alkali zerlegt das Papaverin in zwei Atomkomplexe — in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien.

Konstitution des stickstoffhaltigen Spaltungsproduktes.

Die stickstoffhaltige Verbindung erwies sich als *Dimethoxylisochinolin.*

CH_3 . O, CH_3 . O, N

Ursprünglich hatte Goldschmiedt das Dimethoxylisochinolin für Dimethoxylchinolin gehalten und daher auch das Papaverin für ein Chinolinderivat angesehen. Durch Oxydationsversuche mit dem Papa-

---

[1]) Ann. d. Chem. **66**, 125; **72**. 50.

[2]) Wien. Monath. **4**, 704; **6**, 372, 667, 954; **7**, 485; **8**, 510; **9**, 42, 327, 349, 679, 762, 778; **10**, 673, 692.

[3]) Im folgenden werden die an den Benzolringen stehenden Kohlenstoff- und Wasserstoffatome der Einfachheit und besseren Uebersicht halber weggelassen.

verinbenzylchlorid [1]) wurde er indessen darauf aufmerksam, dass dem Papaverin das Isochinolin zu Grund liege. Er erhielt nämlich bei dieser Oxydation statt des erwarteten Anthranilsäurederivates ein Hemipinsäurederivat, was nur von einer Isochinolinverbindung herrühren konnte.

HOOC

N

R Cl

H
O C

N

R

Chinolinreihe

Anthranilsäurederivat

CO.

N

R Cl

R.N

C
O

Isochinolinreihe

Hemipinsäurederivat

Demzufolge oxydierte er auch das Dimethoxylisochinolin [2]) und erhielt *Metahemipinsäure* und *Cinchomeronsäure*, während Dimethoxylchinolin Chinolinsäure hätte liefern müssen.

COOH

$O . CH_3$

$O . CH_3$

COOH

N

$O . CH_3$

$O . CH_3$

COOH

N

COOH

Metahemipinsäure

Dimethoxylisochinolin

Cinchomeronsäure.

Goldschmiedt stellte die Konstitution der Metahemipinsäure fest [3]), einerseits durch ihre leichte Anhydrid- und Imidbildung, woraus die Orthostellung der Carboxylgruppen hervorgeht, andererseits, dass er sie durch Schmelzen mit Aetzkali in das Brenzcatechin verwandelte, was auch die Orthostellung der Methoxylgruppen beweist. Da Wegscheider nun für seine aus Narkotin erhaltene Hemipinsäure [4]) die Formel

---

[1]) Wien. Monatsh. 9, 328.

[2]) Wien. Monatsh. 9 (1888), 344.

[3]) Ebenda 9, 771, 778.

[4]) Wien. Monatsh. 8, 348.

OCH_3

CH_3O— —COOH

—COOH

festgestellt hatte, so muss die Metahemipinsäure die oben angegebene Konstitution besitzen.

Damit war die Konstitution des stickstoffhaltigen Atomkomplexes, in den das Papaverin durch die Kalischmelze gespalten wird, vollkommen aufgeklärt.

Konstitution des stickstofffreien Spaltungsproduktes.

Die andere durch Spaltung mit Kali entstehende Atomgruppe, der stickstofffreie Bestandteil des Papaverinmoleküls, hat die Konstitution des *Dimethylhomobrenzcatechins*, denn sie geht bei energischerer Einwirkung von Aetzkali in Protocatechusäure über. Ueberdies liefert die Oxydation des Alkaloids, gleichviel unter welchen Bedingungen sie vor sich geht, immer beträchtliche Mengen *Veratrumsäure.* Allen drei Verbindungen kommt die gleiche Stellung der Seitenketten zu.

—OCH_3 —OH —OCH_3

CH_3 —OCH_3 COOH— —OH COOH— —OCH_3

Dimethylhomobrenzcatechin Protocatechusäure Veratrumsäure.

Konstitution des Papaverins.

Das Papaverin kann daher durch Aneinanderlagerung des Dimethoxylisochinolins mit Dimethylhomobrenzcatechin entstanden gedacht werden:

$$C_{11}H_{11}NO_2 + C_9H_{12}O_2 = C_{20}H_{21}NO_4 + H_2$$

Dimethoxylisochinolin — Dimethylhomobrenzcatechin — Papaverin.

In welcher Weise die in Betracht kommenden Atomgruppen miteinander verknüpft sind, hat Goldschmiedt folgendermassen aufgeklärt:

Da das Papaverin, wie nach der Zeiselschen Methode nachgewiesen ist, vier Methoxylgruppen besitzt, die beiden Spaltungsprodukte aber noch je zwei intakt enthalten, so können die Methoxylgruppen nicht zur Verknüpfung verwandt worden sein; es bleibt somit nur die Verkettung vermittelst eines Kohlenstoffs vom Benzolkern, oder durch die an Kohlenstoff stehende Methylgruppe des Dimethylhomobrenzcatechins übrig. Das ganze Verhalten des Papaverins, insbesondere die so leicht erfolgende Trennung der beiden Gruppen voneinander, spricht für die letztere Bindungsweise, so dass das Alkaloid ein substituiertes Phenylisochinolinmethan ist.

Mit welchem Kohlenstoffatom des Isochinolinringes findet aber diese Verknüpfung statt? Die Antwort auf diese Frage wird durch die Thatsache ergeben, dass das Papaverin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat die α-Carbocinchomeronsäure (1-2-3-Pyridintricarbonsäure)

COOH

N —COOH

—COOH

liefert.

Durch diese Thatsachen ist die obige Formel für das Papaverin mit aller Sicherheit bewiesen.

Mit dieser Formel lassen sich die Reaktionen des Papaverins und alle Spaltungsprodukte, welche aus demselben erhalten wurden, in einfacher und glatter Weise erklären.

Die noch in Betracht kommenden Substanzen sind folgende:

Papaveraldin,

Papaverinsäure und Pyropapaverinsäure.

Für die anderen aus Papaverin erhaltenen Substanzen, wie Dimethylhomobrenzcatechin, Veratrumsäure, Protocatechusäure, Hemipinsäure, Dimethoxylisochinolin, Dioxyisochinolin, α-Pyridintricarbonsäure und Cinchomeronsäure ist die Beziehung zum Alkaloide bereits im vorausgegangenen klargestellt.

Die wichtige Spaltung des Alkaloids durch Alkali entspricht dem Schema:

O.CH3 —O.CH3 CH2 N —O.CH3 —O.CH3 ⟶ O.CH3 —O.CH3 CH3

Dimethylhomobrenzcatechin

N —O.CH3 —O.CH3

Dimethoxylisochinolin.

Die obige Formel erläutert auch die Einwirkungsweise von Salzsäure auf Papaverin beim Erhitzen auf 130°, wobei Chlormethyl und Homobrenzcatechin

CH_3— —OH —OH

entsteht.

Für das Hydroprodukt des Papaverins, das Papaverolin, ergibt sich notwendig die im vorstehenden angeführte Formel [1]).

Papaveraldin [2]).

Das Papaveraldin $C_{20}H_{19}NO_5$, durch gemässigte Kaliumpermanganateinwirkung in saurer Lösung aus dem Papaverin entstehend (feine bei 210° schmelzende Krystalle, unlöslich in Wasser und in Alkalien, löslich in Säuren), ist ein Keton. Es folgt dies daraus, dass es fähig ist, eine Phenylhydrazin- und eine Hydroxylaminverbindung einzugehen und dass es bei der Oxydation, zum Unterschiede von einem Aldehyd, keine einbasische Säure von gleichem Kohlenstoffgehalt liefert. Vielmehr erfolgt dabei, wie das dem Verhalten eines Ketons entspricht, stets Spaltung des Moleküls. Es kommt ihm die Formel:

[1]) Bei der Destillation über Zinkstaub liefert das Papaverolin α-Methylisooxychinolin und Dibenzyldiisochinolin (Krauss, Monatsh. f. Chemie 11, 350).

[2]) Wien. Monatsh. 6, 958; 7, 485; 9, 354.

$O.CH_3$

$-O.CH_3$

CO

N $-O.CH_3$

$-O.CH_3$

Papaveraldin =
Tetramethoxybenzoylisochinolin

zu.

Bei der Einwirkung von Alkali wird es leicht in Veratrumsäure und Dimethoxylisochinolin gespalten, ein der Spaltung von Benzophenon, bei gleicher Behandlung, in Benzoësäure und Benzol ganz analoger Vorgang.

Der Name „Papaveraldin“, der ursprünglich gewählt wurde, um bie basische Natur der Substanz und die Gegenwart der damals angenommenen Aldehydgruppe anzudeuten, ist beibehalten worden, obwohl er keine rationelle Bezeichnung für die Verbindung darstellt.

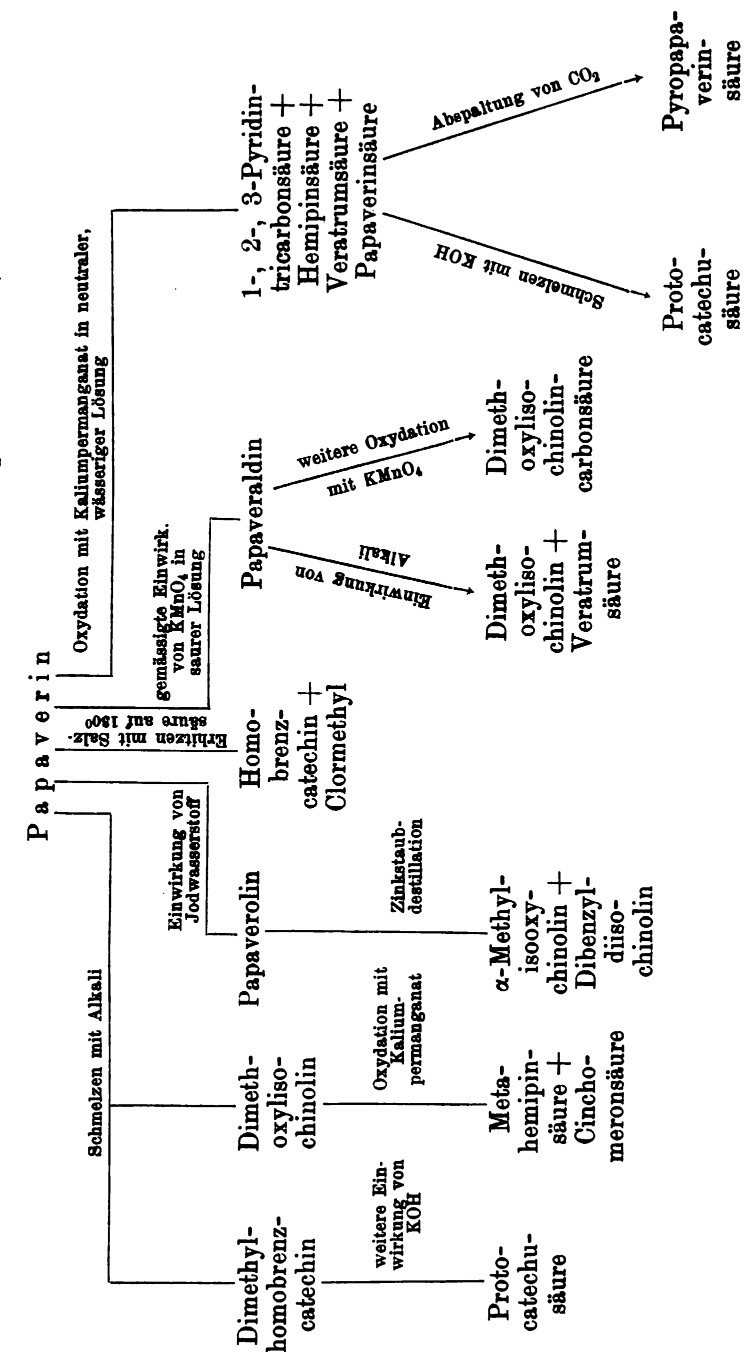
Papaverinsäure und Pyropapaverinsäure.

Die aus dem Papaverin durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in neutraler wässeriger Lösung entstehende Papaverinsäure $C_{16}H_{13}NO_7$ (krystallisiert in Täfelchen, die wenig löslich in Wasser, aber löslich in Säuren und in den Alkalien sind; schmilzt bei 233 °)[1] ist eine zweibasische Säure und enthält eine Ketongruppe (Phenylhydrazinverbindung); es folgt dies aus ähnlichen Gründen, wie sie im vorstehenden für das Papaveraldin bezüglich der Frage, ob es eine $\left(-C\begin{matrix}O\\H\end{matrix}\right)$- oder eine (= CO)-Gruppe enthalte, entwickelt worden sind. Mit Jodwasserstoffsäure behandelt, spaltet sie zwei Moleküle Jodmethyl ab und beim Verschmelzen mit Kalihydrat bildet sie leicht Protocatechusäure.

Aus diesen Reaktionen ergibt sich die Formel:

---

[1]) Wien. Monatsh. 6, 973, 9, 357.


Spaltungen und Umwandlungen des Papaverins.
Papaverin
Schmelzen mit Alkali
Einwirkung von Jodwasserstoff
Erhitzen mit Salzsäure auf 180°
gemässigte Einwirk. von $KMnO_4$ in saurer Lösung
Oxydation mit Kaliumpermanganat in neutraler, wässeriger Lösung
Dimethylhomobrenzcatechin
Dimethoxylisochinolin
Papaverolin
Homobrenzcatechin + Clormethyl
Papaveraldin
1-, 2-, 3-Pyridintricarbonsäure + Hemipinsäure + Veratrumsäure + Papaverinsäure
weitere Einwirkung von KOH
Oxydation mit Kaliumpermanganat
Zinkstaubdestillation
Einwirkung von Alkali
weitere Oxydation mit $KMnO_4$
Schmelzen mit KOH
Abspaltung von CO_2
Protocatechusäure
Metahemipinsäure + Cinchomeronsäure
α-Methylisooxychinolin + Dibenzyldiisochinolin
Dimethoxylisochinolin + Veratrumsäure
Dimethoxylisochinolincarbonsäure
Protocatechusäure
Pyropapaverinsäure

O.CH3 | O.CH3 | CO | N | COOH | COOH

Papaverinsäure
(α-Dimethoxylbenzoyl-Pyridin-β, γ-Dicarbonsäure).

Beim Erhitzen spaltet sie ein Molekül Kohlensäure ab und verwandelt sich in eine einbasische Säure von der Formel $C_{15}H_{13}NO_5$, die Pyropapaverinsäure (Blättchen vom Schmelzpunkt 230°).

Die Zusammenstellung auf p. 117 möge den Ueberblick über die erörterten Spaltungen und Umwandlungen des Papaverins erleichtern.

Narkotin,

Meconinhydrocotarnin, Methoxyhydrastin.

O.CH3 | C | HC | C.OCH3 | HC | C.CO | C | O | CH | CH | C | C | CH3.N | C | (–O–O>CH2) | CH2 | C—(O.CH3) | C | CH2 | CH

Das Narkotin wurde im Jahre 1817 von Robiquet[1]) isoliert. Es findet sich im Opium (0,75—9%) im freien Zustande und kann daraus durch Auskochen mit Aether gewonnen werden.

[1]) Ann. chem. phys. (2) 5, 575.

Seine Zusammensetzung wurde von Matthiessen und Foster festgestellt und entspricht der Formel $C_{22}H_{23}NO_7$.

Das Narkotin krystallisiert in rhombischen Prismen, die bei 176° schmelzen, ist in Wasser und in Alkali in der Kälte unlöslich.

Es ist eine tertiäre Base und enthält, da es mit Essigsäureanhydrid nicht reagiert, keine Hydroxylgruppe[1]).

Im Narkotin finden sich drei Methoxyle, da es bei Salzsäureeinwirkung drei Moleküle Methylchlorid entwickelt unter schliesslicher Bildung von *Nornarkotin* $C_{19}H_{17}NO_7$ oder $C_{19}H_{14}NO_4(OH)_3$ [2]).

Kali wirkt bei 220° auf Narkotin so ein, dass es Methylamin, Dimethylamin und Trimethylamin abspaltet[3]). Man kann daraus auf die Anwesenheit einer am Stickstoff methylierten Gruppe schliessen.

Die Aufklärung der Konstitution des Narkotins verdanken wir den Untersuchungen von Roser[4]).

Spaltungen des Narkotins in stickstofffreie und stickstoffhaltige Verbindungen.

Als Ausgangspunkt zu der Konstitutionsbestimmung des Narkotins muss eine Zersetzung bezeichnet werden, welche dasselbe unter verschiedenen Bedingungen, z. B. beim Erhitzen mit Wasser auf 140°, durch verdünnte Schwefelsäure, oder durch Barytwasser erleidet[5]) — die Spaltung in eine nicht stickstoffhaltige Säure, die *Opiansäure*, und in eine Base, das *Hydrocotarnin*, welche Produkte eventuell weiterer Umwandlung unterliegen.

$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + H_2O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Hydrocotarnin.}}{C_{12}H_{15}NO_3}$$

Eine zweite wichtige Spaltung ist die des Narkotins beim Behandeln mit Oxydationsmitteln (Salpetersäure, Platinchlorid, Eisenchlorid, Bleisuperoxyd) in *Opiansäure* und *Cotarnin*[6]).

$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + O + H_2O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Cotarnin.}}{C_{12}H_{15}NO_4}$$

---

[1]) Beckett u. Wright, Journal of the Chemical Society **29**, 167.

[2]) Matthiessen u. Wright, Proceedings of the Royal Society of London **15**, 39; **17**, 337; Bulletin d. la Société chim. **10**, 52; **13**, 470; Ann. Spl. **7**, 62.

[3]) Wertheim, Ann. d. Chem. **73**, 208.

[4]) Roser, Ann. d. Chem. **245**, 311; **247**, 167; **249**, 156, 168; **254**, 334.

[5]) Beckett u. Wright, Journal of the Chemical Society **28**, 583; Ber. d. d. chem. Ges. **8**, 550.

[6]) Wöhler, Ann. d. Chem. **50**, 1; Blyth, Ann. d. Chem. **50**, 36; **54**, 44; Anderson, Ann. d. Chem. **86**, 189; Ann. chim. phys. (3) **39**, 237; Matthiesen

Durch reduzierende Agentien (Zink und Salzsäure, Natriumamalgam) wird eine ähnliche Spaltung wie beim Erhitzen mit Wasser vollzogen; nur bildet sich dabei statt der Opiansäure ihr Reduktionsprodukt, so dass man *Meconin* und *Hydrocotarnin* erhält.

$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + 2H = \underset{\text{Meconin}}{C_{10}H_{10}O_4} + \underset{\text{Hydrocotarnin.}}{C_{12}H_{15}NO_3}$$

Es ging also aus diesen grundlegenden Versuchen hervor, dass das Molekül des Narkotins zwei Atomgruppen enthält: eine stickstoffhaltige, Hydrocotarnin, und eine stickstofffreie, Opiansäure. Mit dieser Erkenntnis war der zur Konstitutionserforschung einzuschlagende Weg vorgezeichnet. Es war zunächst die Konstitution dieser beiden Verbindungen aufzuklären und dann die Konstitutionsformel des Narkotins selbst abzuleiten.

Wir wollen denselben Weg gehen und zunächst die Struktur dieser beiden Spaltungsprodukte erörtern.

Die Konstitution der Opiansäure.

Die Opiansäure, welche im Jahre 1842 von Liebig und Wöhler durch Oxydation des Narkotins erhalten worden ist[1]) (Prismen vom Schmelzpunkt 150°), stellt einen carboxylierten Dimethylprotocatechualdehyd dar.

Die ersten Schritte zum Nachweis dieser Konstitution bildeten die Ueberführung der einbasischen Opiansäure in die zweibasische *Hemipinsäure* durch Oxydation[2]) und das Entstehen von *Meconin* und *Hemipinsäure* aus Opiansäure beim Erhitzen mit starker Kalilauge[3]), welche beide Reaktionen auf das Vorhandensein einer Aldehydgruppe in der Opiansäure hindeuteten; ferner die Abspaltung von Jod- resp. Chlormethyl bei der Einwirkung von Jod- oder Chlorwasserstoff auf Opiansäure und Hemipinsäure[4]), durch welche der Schluss auf das Vorhandensein zweier Methoxyle gerechtfertigt wurde.

Ein Nachweis für die oben angegebene Konstitution der Säure wurde erst durch Beckett und Wright[5]) erbracht, indem sie opiansaures Natron durch Glühen mit Natronkalk in *Dimethylprotocatechu-*

---

u. Wright, Ber. d. d. chem. Ges. **2**, 193; Ann. Spl. **7**, 63; Beckett u. Wright, Ber. d. d. chem. Ges. **8**, 550; Chemical News **31**, 181.

[1]) Ann. d. Chem. **44**, 126.

[2]) Wöhler, Ann. d. Chem. **50**, 17; Blyth, ebenda **50**, **44**.

[3]) Matthiessen u. Foster, Ann. d. Chem. Spl. I, 332; Spl. II, 381.

[4]) Matthiessen u. Foster, Ann. d. Chem. Spl. I, 333; Spl. II, 378; Spl. V, 333.

[5]) Jahresbericht für 1876, p. 806.

aldehyd, freie Opiansäure durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure in *Vanillin*, Hemipinsäure durch Schmelzen mit Kali in *Protocatechusäure*, durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure in *Isovanillinsäure*, endlich hemipinsaures Natron durch Erhitzen mit Natronkalk in *Dimethylbrenzcatechin* überführten.

Die Thatsache, dass die Hemipinsäure leicht ein Anhydrid gibt [1]), macht es ferner sehr wahrscheinlich, dass sich die beiden Carboxyle in der Orthostellung zu einander befinden.

Indirekt wird die Orthostellung auch dadurch bewiesen, dass die einzige Formel, welche für eine carboxylierte Dimethylprotocatechusäure (resp. Dimethylprotocatechualdehyd), in der die beiden Carboxyle (resp. die Aldehyd- und Carboxylgruppe) nicht in der Orthostellung sich befinden, möglich ist, nämlich

$$C_6H_2\begin{cases} COOH & (1) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \\ COOH & (5) \end{cases} \quad \text{resp.} \quad C_6H_2\begin{cases} COH & (1) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \\ COOH & (5) \end{cases}$$

der von Tiemann und Mendelssohn dargestellten *Isohemipinsäure* (resp. *Isoopiansäure*) zukommt [2]).

Es blieben hienach für Opiansäure und Hemipinsäure zwei Formeln möglich, nämlich

für Opiansäure:

$$\text{I.}\quad C_6H_2\begin{cases} C\overset{\displaystyle O}{\underset{\displaystyle H}{\lessgtr}} & (1) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \\ COOH & (6) \end{cases} \quad \text{oder} \quad \text{II.}\quad C_6H_2\begin{cases} C\overset{\displaystyle O}{\underset{\displaystyle H}{\lessgtr}} & (1) \\ COOH & (2) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \end{cases}$$

für Hemipinsäure:

$$\text{I.}\quad C_6H_2\begin{cases} COOH & (1) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \\ COOH & (6) \end{cases} \quad \text{oder} \quad \text{II.}\quad C_6H_2\begin{cases} COOH & (1) \\ COOH & (2) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \end{cases}$$

Die Entscheidung, welche von diesen Formeln die richtigen seien, haben die Untersuchungen von Wegscheider [3]) gebracht.

Nach den Anschauungen über Stellungsisomerieen in der aromatischen Reihe kann die Hemipinsäure, falls ihr die erste Formel zukommt, nur einen sauren Ester geben, da die beiden Ester

[1]) Matthiessen u. Wright, Ann. d. Chem. Spl. VII, 65.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **10**, 393.

[3]) Wien. Monatsh. **8**, 348.

COOCH$_3$ / COOH—[Benzolring]—OCH$_3$ / OCH$_3$ und COOH / COOCH$_3$—[Benzolring]—OCH$_3$ / OCH$_3$

identisch sein müssen, während im Falle der Richtigkeit der zweiten Formel zwei isomere saure Ester zu erwarten waren.

Nun gelang es Wegscheider, zwei Monomethylester der Hemipinsäure darzustellen, den einen (α-Ester) durch Oxydation des Opiansäuremethylesters, den anderen (β-Ester) durch Einleiten von Salzsäure in eine alkoholische Hemipinsäurelösung.

Der erstere dieser beiden Ester krystallisiert mit einem Molekül Wasser und schmilzt im wasserhaltigen Zustand bei 96 bis 98°, nach dem Trocknen bei 121 bis 122°. Der zweite ist wasserfrei und schmilzt bei 137 bis 138°.

Demnach hat die Hemipinsäure die Konstitutionsformel

COOH
|
C
HC C—COOH
HC C—O.CH$_3$
C
|
OCH$_3$

Hemipinsäure,

während sich für die Opiansäure das Strukturbild

C(=O)H
|
C
HC C—COOH
HC C—O.CH$_3$
C
|
O.CH$_3$

Opiansäure

ergibt.

Die Konstitution des Cotarnins und Hydrocotarnins.

Das Cotarnin bildet sich, wie erwähnt, durch Spaltung des Narkotins und des Oxynarkotins unter der Einwirkung von Oxydationsmitteln, ebenso durch Oxydation des Hydrocotarnins. Wöhler[1]), der es zuerst 1844 bei der Behandlung des Narkotins mit Mangansuperoxyd und Schwefelsäure erhielt, teilte ihm die Formel $C_{13}H_{13}NO_3$ zu. Matthiessen und Foster[2]) zeigten später, dass die Formel $C_{12}H_{13}NO_3 + H_2O$ vorzuziehen sei, während Rosers[3]) neuere Untersuchungen ergaben, dass die Formel nicht $C_{12}H_{13}NO_3 . H_2O$, sondern $C_{12}H_{15}NO_4$ sei, dass also das sogenannte Krystallwasser zur Konstitution gehöre.

Das Cotarnin ist eine sekundäre Base[4]). (Nadeln vom Schmelzpunkt 132°.)

Es reagiert nicht mit Essigsäureanhydrid, liefert aber als sekundäre Base ein Monobenzoylprodukt und bildet mit salzsaurem Hydroxylamin ein Oxim, das *Cotarninoxim.*

Mit Zink und Salzsäure reduziert, gibt es *Hydrocotarnin.*

Das Cotarnin bildete den Ausgangspunkt für eine umfassende Untersuchung von v. Gerichten[5]), deren wichtigstes Resultat die erkannten Beziehungen des Alkaloids zum Pyridin waren. Die verwickelten Umwandlungen der vielen neuen Körper gestatteten keine weiteren sicheren Schlüsse in Bezug auf deren Konstitution.

Erst Roser hat die Konstitution des Cotarnins durch Untersuchung der Oxydationsprodukte und der Jodmethylverbindungen desselben völlig aufgeklärt.

Mit Salpetersäure oxydiert, bildet das Cotarnin die *Apophyllensäure* (Wöhler, Anderson), die Roser[6]) auch synthetisch dargestellt hat.

Apophyllensäure.

Dieses Oxydationsprodukt des Cotarnins, dessen Name von Wöhler wegen der Aehnlichkeit der Krystalle mit denen des Apo-

[1]) Ann. d. Chem. **50**, 1.

[2]) Proceedings of the Royal Society of London **11**, 85; **16**, 39. Ann. d. Chem. Spl. **1**, 330.

[3]) Ann. d. Chem. **249**, 163.

[4]) Roser, Ann. d. Chem. **249**, 163.

[5]) Ann. d. Chem. **210**, 79; **212**, 165.

[6]) Ann. d. Chem. **284**, 116.

phyllits gewählt wurde, ist eine einbasische Säure von der Formel $C_8H_7NO_4 + H_2O$. (Schmelzpunkt 241 bis 242°.)

Vongerichten[1]) zeigte, dass die Apophyllensäure, mit Salzsäure auf 250° erhitzt, Chlormethyl und Cinchomeronsäure (2,3-Pyridindicarbonsäure) liefert.

$$\underset{\text{Apophyllensäure}}{C_8H_7NO_4} + HCl = CH_3Cl + \underset{\text{Cinchomeronsäure.}}{C_7H_5NO_4}$$

Durch die von Roser ausgeführte Synthese der Apophyllensäure, durch Kochen von Cinchomeronsäure mit Jodmethyl, wurde auch ihre Konstitution aufgeklärt.

Roser drückt diese Reaktion durch folgende Gleichungen aus

$$C_5H_3(COOH)_2 \equiv N + CH_3J = C_5H_3(COOH)_2 \equiv N{<}^{CH_3}_{J}$$

$$\underset{\text{Cinchomeronsäurejodmethylat}}{\overset{C_5H_3(COOH) \equiv N{<}^{CH_3}_{J}}{\underset{COOH}{|}}} = \underset{\text{Apophyllensäure.}}{\overset{C_5H_3(COOH) \equiv N-CH_3}{|\qquad\qquad |}}\atop{CO\text{———}O} + HJ$$

Die Apophyllensäure ist demnach das Methylbetaïn der Cinchomeronsäure. Man muss sie demnach als ein Anhydrid ansehen, das sich vom Methylhydroxyd der Cinchomeronsäure durch Abspaltung eines Moleküls Wasser ableitet. Dieses bildet sich auf Kosten des mit dem Stickstoff verbundenen Hydroxyls und eines Wasserstoffatomes von einer der beiden Carboxylgruppen. Roser lässt indessen unentschieden, welches der beiden Carboxyle der Cinchomeronsäure an der Anhydridbildung teilnimmt, und welche der beiden folgenden Formeln demnach zu wählen ist:

COOH — CO — N — O — CH_3 | CO — O — N — COOH — CH_3

Apophyllensäure.

Die Apophyllensäure ist auch noch auf andere Weise von Foster und Matthiessen aus dem Cotarnin gewonnen worden[2]). Durch

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 1635: Ann. d. Chem. **210**, 79.

[2]) Ann. d. Chem. Spl. **2**, 379.

Erhitzen mit Salzsäure auf 140° verliert das Cotarnin eine Methylgruppe in Form von Chlormethyl und setzt sich in eine in Alkalien lösliche Verbindung um, in die *Cotarnaminsäure* von der Formel $C_{11}H_{11}NO_3$. Diese letztere nun liefert durch Oxydation die Apophyllensäure [1]).

Aus diesen Reaktionen geht für die Konstitution des Cotarnins hervor, dass in demselben zwei Methylgruppen vorhanden sein müssen. Die eine, als Methoxylgruppe, kann nicht in der den Pyridinring liefernden Atomgruppe enthalten sein, da dieser, wie aus der durch Oxydation daraus zu gewinnenden Apophyllensäure folgt, nicht angegriffen wird; die andere Methylgruppe findet sich am Stickstoff gebunden, wie die oben angegebene Formel für die Apophyllensäure zeigt.

---

[1]) Eine ergiebigere Methode zur Darstellung von Apophyllensäure als die bisher erwähnten Verfahren haben neuerdings Königs und Wolff angegeben (Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 2191). Sie besteht in folgendem: Das salzsaure Cotarnin enthält, wie im nachfolgenden noch ausgeführt werden wird, im Benzolkern des Isochinolins dieselbe, an zwei benachbarte Kohlenstoffatome gebundene Dioxymethylengruppe $\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagdown C.O}{\diagup \ddot{C}.O}>CH_2$, welche Fittig und Remsen zuerst in der Piperonylsäure, $CO_2H.C_6H_3<\genfrac{}{}{0pt}{}{O}{O}>CH_2$, nachgewiesen haben. Bei Einwirkung von Fünffachchlorphosphor auf diese Säure wird nicht nur das Hydroxyl der Carboxylgruppe, sondern es werden auch die beiden Wasserstoffatome des Methylens durch zwei Chloratome vertreten. Das Chlorid der intermediär entstehenden Dichlorpiperonylsäure, $COCl.C_6H_3<\genfrac{}{}{0pt}{}{O}{O}>CCl_2$, zersetzt sich mit Wasser in Salzsäure, Kohlensäure und Protocatechusäure $CO_2H.C_6H_3(OH)_2$. Posphorpentachlorid scheint auf die Dioxymethylengruppe des salzsauren Cotarnins in ähnlicher Weise einzuwirken, durch Zersetzung des chlorhaltigen Zwischenproduktes $\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagdown C.O}{\diagup \ddot{C}.O}>CCl$ mit Wasser entsteht unter Abspaltung von Kohlensäure und Salzsäure das entsprechende o-Dioxyderivat $\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagdown C.OH}{\diagup \ddot{C}.OH}$, welches durch Oxydationsmittel leichter angegriffen wird als der Methylenäther und deshalb eine reichlichere Ausbeute an Apophyllensäure liefert als dieser.

Königs und Wolff reduzierten auch die Apophyllensäure (Methylbetaïn der Cinchomeronsäure) mit Zinn und Salzsäure und erhielten dabei die salzsaure n-Methylhexahydrocinchomeronsäure (Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 2190).

Verhalten des Cotarnins bei der erschöpfenden Methylierung. Konstitution der entstehenden Produkte.

Bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Cotarnin[1]) entsteht ausser dem jodwasserstoffsauren Salz der Base das sogenannte *Cotarnmethinmethyljodid*[2]). Es treten also zwei Moleküle Jodmethyl in das Cotarnin ein, dasselbe charakterisiert sich dadurch als sekundäre Base:

$$(C_{11}H_{11}O_4)N{}^{H}_{CH_3} + 2CH_3J = C_{11}H_{11}O_4N{}^{J}_{(CH_3)_3} + HJ.$$

In Uebereinstimmung mit seinem Charakter als quaternäre Base wird das Cotarnmethinmethyljodid durch Erwärmen mit Natronlauge entsprechend der von A. W. Hofmann[3]) erforschten Umsetzung der Ammoniumbasen in Trimethylamin und einen stickstofffreien Körper $C_{11}H_{10}O_4$ gespalten, welch letzterer wegen seiner Abstammung und aldehydartigen Eigenschaften den Namen *Cotarnon* (Blättchen vom Schmelzpunkt 78°) erhalten hat.

$$\underset{\text{Cotarnmethinmethyljodid}}{C_{14}H_{20}NO_4J} + NaOH = \underset{\text{Cotarnon.}}{C_{11}H_{10}O_4} + N(CH_3)_3 + NaJ + H_2O$$

Die Aldehydnatur des Cotarnons erkannte Roser aus der Bildung des *Cotarnonoximes* aus Cotarnon und Hydroxylamin.

Durch Oxydation des Cotarnons mit Kaliumpermanganat entsteht zunächst das Cotarnlacton[4]) $C_{11}H_8O_6$ und weiterhin die *Cotarnsäure* $C_{10}H_8O_7$[5]); dieselbe ist zweibasisch und enthält eine Methoxylgruppe, nachweisbar nach der bekannten Zeiselschen Methode. Die Formel derselben ist also aufzulösen in

$$C_7H_3O_2{<}^{O.CH_3}_{(COOH)_2}.$$

Die beiden Carboxylgruppen stehen in Orthostellung zu einander, da die Cotarnsäure leicht in ihr Anhydrid übergeht.

Bei mehrstündigem Erhitzen mit Jodwasserstoff und Phosphor auf 150 bis 160° wird sie in die Gallussäure

---

1) Roser, Ann. d. Chem. **249**, 156.
2) Ebenda, p. 158.
3) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 494.
4) Roser, Ann. d. Chem. **254**, 341.
5) Ebenda, p. 345 ff.

OH
HO— —COOH
HO—

übergeführt, und diese Reaktion ermöglicht es nun, die Konstitutionsformel der Cotarnsäure weiter aufzulösen.

Die Gallussäure $C_7H_6O_5$ kann aus der Cotarnsäure $C_{10}H_8O_7$ nur durch Abspaltung einer Carboxylgruppe und einer an dem einen Sauerstoff befindlichen Methylgruppe entstanden sein, während die beiden anderen Sauerstoffatome durch die noch übrigen Kohlenstoff- und Wasserstoffatome, eine Methylengruppe, gesättigt sein müssen.

Die Cotarnsäure ist demnach eine Methylmethylengallocarbonsäure und es kommen für dieselbe nur noch die zwei Formeln in Frage:

I.
CH_2—O
O— —COOH
CH_3O— —COOH

II.
O—CH_3
CH_2 <O— —COOH
O— —COOH,

welche sich durch die relative Stellung des Methoxyls und Methylendioxyls unterscheiden.

Die erste von diesen beiden Formeln entspricht dem Verhalten der Cotarnsäure besser als die zweite.

Durch Erhitzen mit Salzsäure auf 140° wird die Cotarnsäure in die *Methylmethylengallussäure*

CH_2—O
O— —COOH
CH_3O—

übergeführt, durch Behandeln mit Brom in Eisessiglösung wird die Cotarnsäure unter Kohlensäureabspaltung in das

Methylmethylentribrompyrogallol
$C_6Br_3(O_2CH_2)(OCH_3)$

verwandelt.

Schliesst man nun von der Cotarnsäure aus rückwärts, so kommt dem Cotarnlacton die Formel zu:

$$\begin{array}{l} CH_2—O \\ | \quad\quad | \\ O—C_6H\begin{cases}—CO \\ \quad\quad >O \\ —CH—CH_2OH\end{cases} \\ CH_3O— \end{array}$$

Cotarnlacton

und das Cotarnon besitzt folgende Konstitution:

$$\begin{array}{l} CH_2—O \\ | \quad\quad | \\ O—C_6H\begin{cases}—C\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow H\end{smallmatrix} \\ —CH = CH_2\end{cases} \\ CH_3O— \end{array}$$

Cotarnon [1]).

Um vom Cotarnon nun auf das Cotarnin einen Rückschluss ziehen zu können, muss man sich vergegenwärtigen, dass dasselbe aus dem Cotarnmethinmethyljodid durch Natronlaugeeinwirkung erhalten wird.

Da letzteres nun ein direktes Derivat des Cotarnins ist, so lässt sich die Cotarninformel $C_{11}H_{11}O_4N\begin{smallmatrix}H \\ CH_3\end{smallmatrix}$ weiter auflösen in

$$C_8H_6O_3(COH)(CH_2.CH_2NHCH_3),$$

das Cotarnin ist ein Methylmethylenpyrogallocarbonaldehyd-o-β-äthylmethylamin.

$$\left.\begin{array}{r} CH_3—O \\ CH_2<\begin{smallmatrix}O \\ O\end{smallmatrix}> \end{array}\right> C_6H<\begin{array}{l}CHO \\ CH_2 - CH_2 - NH(CH_3).\end{array}$$

Die Umwandlung des Cotarnins in ein *Cotarninoxim*, *Benzoylcotarnin* und *Benzoylcotarninoxim* beweist, dass das Cotarnin ein Carbonyl enthält und bestätigt die sekundäre Natur dieser Base.

Sodann ist für die Aldehydnatur des Cotarnins auch beweisend dessen Verhalten gegen Alkalien. Roser hat dabei die Entstehung

---

[1]) Eine erwünschte Bestätigung für das Vorhandensein der ungesättigten Atomgruppe ($—CH=CH_2$) im Cotarnon, welche nicht durch Isolierung des Bromadditionsproduktes erbracht werden konnte, liefert das dem Cotarnon analog entstehende also auch analog konstituierte Nitril der Cotarnonsäure, von welchem ein gut charakterisiertes Dibromadditionsprodukt erhalten wurde (Roser, Ann. d. Chem. **254**, 352).

von Hydrocotarnin nachgewiesen und letzteres steht zu dem Cotarnin in der Beziehung von Alkohol zu Aldehyd. Die analogen Verhältnisse werden wir beim Hydrastinin wiederfinden (s. p. 143).

Eine weitere Analogie mit dem Hydrastinin (s. p. 142) besteht in folgendem:

Das Cotarnin bildet nicht Salze, indem sich die Säuren einfach an den Stickstoff anlagern, sondern zugleich tritt der Aldehydsauerstoff mit dem Wasserstoff des sekundären Amins und dem der angelagerten Säure, zum Beispiel der Chlorwasserstoffsäure aus, es schliesst sich der Pyridinring, in den Salzen des Cotarnins liegen Derivate des Isochinolins vor.

Cotarnsäure und Apophyllensäure stehen in derselben Beziehung zu den Cotarninsalzen:

$CH_2—O$, $O—$, $CH_3O—$, C_6H, CH, $N(CH_3)Cl$, CH_2, CH_2

Salzsaures Cotarnin

$CH_2—O$, $O—$, $CH_3—O—$, C_6H, COOH, COOH

Cotarnsäure

HOOC—, HOOC—, C_5H_3, $N(CH_3)Cl$

Salzsaure Apophyllensäure

wie Phtalsäure und Cinchomcronsäure zu dem Isochinolin:

N

Isochinolin

COOH, COOH

Phtalsäure

HOOC, HOOC

Cinchomeronsäure.

Die Umwandlung des Cotarnins durch reduzierende Mittel in Hydrocotarnin geht wahrscheinlich in folgender Weise vor sich:

O
CH_2—O ‖
C—H
O— $NH-CH_3 + 2H$
$CH_3 . O$— CH_2
CH_2
Cotarnin

CH_2-O
$CH_2 . OH$
= O— $NH-CH_3$
CH_3O— CH_2
CH_2

↓

CH_2-O
CH_2
O— $N-CH_3 + H_2O$
CH_3O— CH_2
CH_2
Hydrocotarnin.

Aus diesen Formeln ersieht man leicht, wie das Cotarnin, als sekundäre Base, ein Reduktionsprodukt ergibt, das eine tertiäre Base ist.

Nach den vorstehenden Entwickelungen ist nun die Konstitution des Cotarnins so weit begründet, dass wir demselben die folgende Konstitutionsformel zuschreiben dürfen:

CH_2—O
C C$<^{O}_{H}$
C
O—C $NH(CH_3)$
CH_3—O—C CH_2
C
C CH_2
Cotarnin.

Zu bemerken ist, dass die Stellung der Dioxymethylen- und Methoxylgruppe in dieser Formel noch nicht bewiesen ist. Eine schöne

Bestätigung findet diese Formel auch dadurch, dass man durch Analogieschlüsse vom Hydrastin aus (s. dieses) zu derselben Konstitution des Cotarnins gelangt ist.

Eine Stütze für die erwähnte Formel des Hydrocotarnins kann man auch darin ersehen, dass es Roser (Ann. d. Chem. **272**, 221) gelungen ist, einen vollkommenen Parallelismus im Verhalten des Hydrocotarnins und des Methyltetrahydroisochinolins nachzuweisen, wie ihn ihre Konstitutionsformeln

(CH_2O_2), $CH_3.O$ — $CH_2—N(CH_3)$ / $CH_2—CH_2$

Hydrocotarnin

$CH_2—N(CH_3)$ / $CH_2—CH_2$

Methyltetrahydroisochinolin

vorhersehen lassen.

Die Jodmethyladditionsprodukte beider Basen lassen sich in ganz gleicher Weise spalten (s. auch Hydrohydrastininmethyljodid), d. h. die Ammoniumbasen zerfallen unter Wasserabspaltung wie die analogen Piperidinderivate, indem der hydrierte Pyridinring sich öffnet — es entstehen tertiäre Basen von folgender Konstitution:

(CH_2O_2), $CH_3.O$ — $CH_2—N(CH_3)_2$ / $CH=CH_2$

$CH_2—N(CH_3)_2$ / $CH=CH_2$

Ferner nimmt Roser an (Ann. d. Chem. **272**, 222 ff.), dass die Chinolinammoniumbasen in analogen Beziehungen zu den Alkylhalogenen stehen wie Cotarnin und Hydrastinin zu ihren Salzen; d. h. bei den Chinolinalkylhalogenen kämen dieselben Umsetzungen vor wie bei den Cotarninsalzen, so dass aus den Chinolinalkylhalogenen Aldehyde resp. Ketoverbindungen entstehen, und dadurch die Eigentümlichkeiten der Chinolinammoniumbasen ihre Erklärung finden würden[1]). Es handelt sich also um die durch nachstehende Formeln ausgedrückte Beziehungen:

$C_8H_6O_3<{CH=N<{Cl \atop CH_3} \atop CH_2—CH_2}$ salzsaures Cotarnin

$C_8H_6O_3<{CH=N<{OH \atop CH_3} \atop CH_2—CH_2}$ unbekannte Ammoniumbase

$C_8H_6O_3<{CH=O \quad N<{H \atop CH_3} \atop CH_2——CH_3}$ Cotarnin

N (CH_3, Cl) → N (CH_3, OH) → $CH=O$, N (CH_3, H)

---

[1]) Man vergl. auch Hantzsch, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 3117 u. 3128.

Konstitution des Narkotins.

Die Beantwortung der Frage nach der Konstitution des Narkotins macht keine Schwierigkeiten mehr, nachdem wir die der Spaltungsprodukte, nämlich der Opiansäure und des Hydrocotarnins und Cotarnins, kennen. Es bleibt nur zu entscheiden, in welcher Weise sich diese zur Bildung des Narkotins verketten.

Im Narkotin $C_{22}H_{23}NO_7$ sind die Reste des Hydrocotarnins und der Opiansäure nicht durch eines der sieben Sauerstoffatome zusammengehalten, denn von diesen sind fünf an Alkyle, nämlich drei an Methyl und zwei an Methylen, die beiden übrigen aber in einer Lactongruppe gebunden; die Valenzen des Stickstoffs sind innerhalb des Pyridinringes und zur Bindung von Methyl verwertet. Dann müssen es also Kohlenstoffatome sein, welche die Reste des Hydrocotarnins und der Opiansäure verbinden, und es kann keinem Zweifel unterliegen, dass es diejenigen beiden Kohlenstoffatome sind, welche bei der Einwirkung des spaltenden Oxydationsmittels den Sauerstoff aufnehmen, das heisst die Kohlenstoffatome, welche in den Spaltungsprodukten, Opiansäure und Cotarnin, die Aldehydgruppen bilden. Denn die Aldehydgruppen sind im Narkotin nicht nachweisbar, während sie sich in den Spaltprodukten scharf charakterisieren.

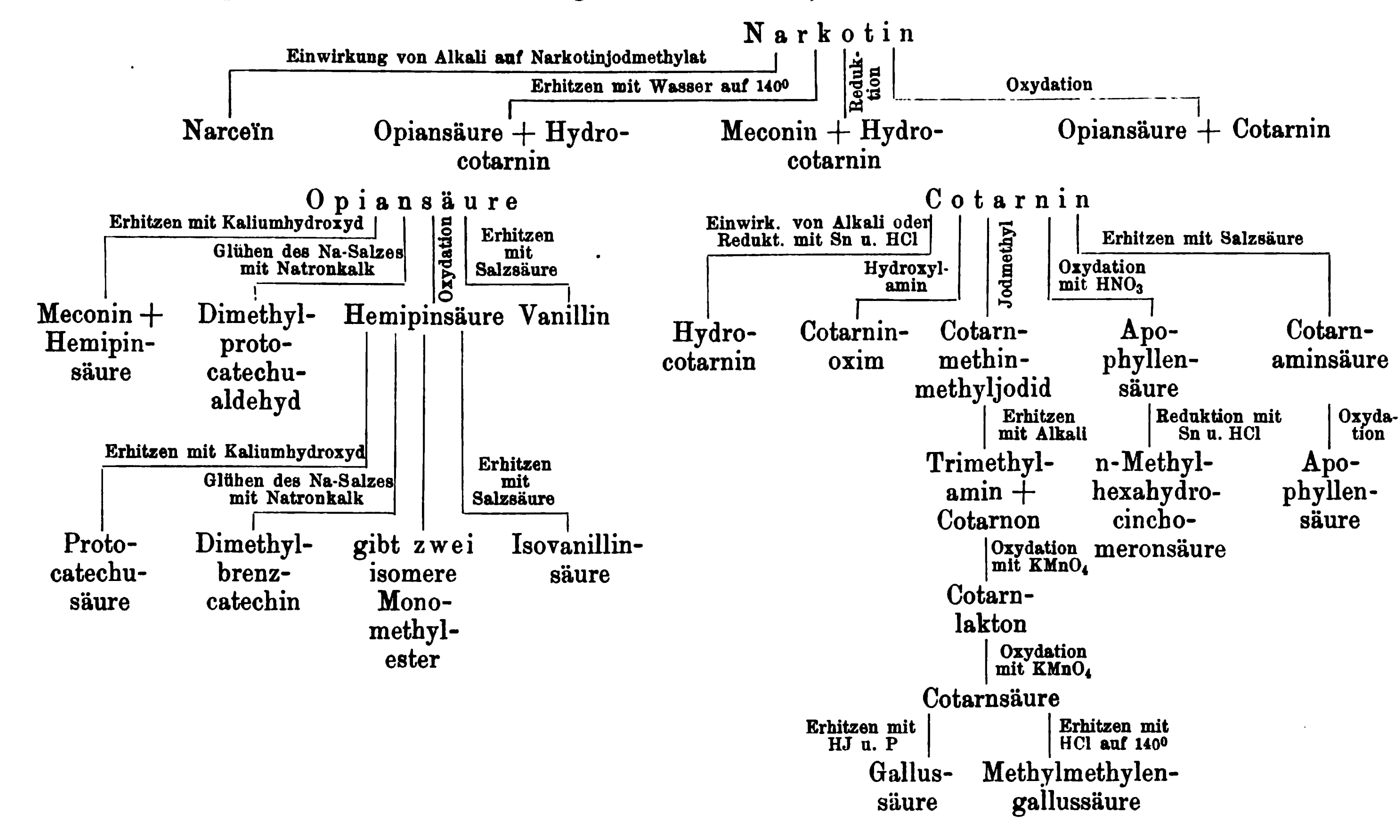
Danach kommt also dem Narkotin die folgende Konstitution zu:

O—CH_3
—O—CH_3
—CO
O
HC
O——CH_2
CH
(CH_3).N
—O
CH_2
—O.CH_3
CH_2 H

Narkotin[1]).

[1]) Die in dieser Formel angenommene Stellung der Dioxymethylen- und Methoxygruppe im Isochinolinkern ist noch nicht sicher erwiesen.

Spaltungen und Umwandlungen des Narkotins, Cotarnins und der Opiansäure.



Nach derselben ist das Narkotin ein Meconinhydrocotarnin und ebenso wie das gemeinschaftlich mit ihm im Opium vorkommende Papaverin das Derivat eines Benzylisochinolins [1]).

Das Narkotin ist nach Hesse optisch aktiv; es ist diese Aktivität bedingt durch eines der asymmetrischen Kohlenstoffatome, welche den Hydrocotarninrest mit dem der Opiansäure verknüpfen.

Ueber den Aufbau eines isomeren Narkotins [2]).

Bei dem Versuch zu einer Synthese des Narkotins ist das nächstliegende, das Alkaloid aus seinen Spaltungsprodukten, Opiansäure und Hydrocotarnin, wieder aufzubauen.

In dem Wunsch zu einer Kohlenstoffsynthese zwischen diesen beiden Verbindungen und damit zum Narkotin nach der Gleichung:

$$C_6H_2(OCH_3)_2\left\langle\begin{matrix}CO\\CH.OH\end{matrix}\right\rangle O + C_{12}H_{15}NO_3 = C_6H_2(OCH_3)_2\left\langle\begin{matrix}CO\\CH.C_{12}H_{14}NO_3\end{matrix}\right\rangle O + H_2O$$

zu gelangen, brachte C. Liebermann das Gemisch der genannten Verbindungen in äquimolekularem Verhältnis mit konzentrierter Schwefelsäure zusammen.

Es entsteht dabei eine Verbindung, welche mit dem Narkotin gleich zusammengesetzt ($C_{22}H_{23}NO_7$) ist und daher als *Isonarkotin* bezeichnet worden ist. Sie schmilzt bei 194° und ist dadurch, dass selbst geringe Mengen derselben mit konzentrierter Schwefelsäure eine Rotfärbung geben, leicht zu erkennen und vom Narkotin zu unterscheiden.

Eine Synthese des Narkotins selbst auf diesem Wege zu erzielen, ist bis jetzt nicht gelungen.

---

1) Ueber die Umwandlung von Narkotin in Narceïn s. Narceïn.

2) Liebermann, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 183, 2040.

Hydrastin.

—OCH_3
—OCH_3
CH
CH O CO
CH_2 O—C N—CH_3
O—C CH_2
CH_2

Das Hydrastin wurde im Jahre 1851 von Durand[1]) in der Wurzel von Hydrastis Canadensis L., einer zu den Ranunculaceen gehörigen, in Nordamerika einheimischen Pflanze, beobachtet. Zehn Jahre später hat sich Perrius[2]) eingehender mit dem Studium jener Drogue befasst und dabei das Hydrastin als neues Alkaloid charakterisiert. Kurze Zeit darauf nahm Mahla[3]) die Untersuchung desselben auf.

Er erhielt die Base in Form weisser Säulen vom Schmelzpunkt 135 °, für welche er die Zusammensetzung $C_{22}H_{23}NO_6$, die sich später als unrichtig erwies, ermittelte.

Eine Reihe weiterer Beobachtungen über diesen Gegenstand machte dann Power, welcher feststellte, dass das Alkaloid beim Schmelzen mit Kali Protocatechusäure und Ameisensäure liefert.

Die Aufklärung der Konstitution des Hydrastins erfolgte erst in den letzten 15 Jahren durch die Arbeiten von E. Schmidt[4]) und insbesondere durch die von Martin Freund[5]) und seinen Schülern.

---

[1]) Amer. Pharm. Journ. **23**, 112.

[2]) Pharm. Journ. Trans. (2) **3**, 546.

[3]) Sill. Amer. Journ. **36**, 57; Journ. prakt. Chem. **91**, 248.

[4]) Arch. d. Pharm. **224**, 974; **226**, 329; **228**, 49, 241 u. 596; **231**, 541.

[5]) Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 2797; **20**, 88 u. 2400; **22**, 456, 1156, 2322, 2329; **23**, 404, 2897, 2910; **24**, 2730; **26**, 488; Ann. d. Chem. **271**, 311. Die letztere Abhandlung enthält eine Zusammenfassung sämtlicher Beobachtungen. Man vergl. auch: S. Lachmann, Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins, Inaug.-Dissert. Berlin 1890.

A. Rosenberg, Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins, Inaug.-Dissert. Berlin 1890.

M. Heim, Zur Kenntnis des Hydrastins, Inaug.-Dissert. Berlin 1891.

A. Philips, Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins, Inaug.-Dissert. Berlin 1891.

C. Dormeyer, Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins, Inaug.-Dissert. Berlin 1892.

Beziehungen des Hydrastins zum Narkotin.

Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung liefert das Hydrastin *Opiansäure* (s. p. 122).

Beim Erwärmen mit verdünnter Salpetersäure auf 50 bis 60° entsteht ausser Opiansäure eine basische Verbindung von der Zusammensetzung $C_{11}H_{13}NO_3$, für welche der Name Hydrastinin eingeführt wurde[1]).

Das Narkotin wird, wie Wöhler[2]) beobachtet hat und wie im Vorstehenden erörtert ist (s. p. 119), durch Oxydationsmittel in ganz ähnlicher Weise zerlegt. Es liefert ebenfalls auf der einen Seite Opiansäure, auf der anderen eine Base. Das basische Produkt des Narkotins, das Cotarnin, ist dem aus dem Hydrastin gewonnenen Körper, dem Hydrastinin, in seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften ausserordentlich ähnlich.

Das Cotarnin besitzt die Zusammensetzung

$$C_{12}H_{15}NO_4;$$

für das Hydrastinin wurde die Formel

$$C_{11}H_{13}NO_3$$

ermittelt.

Die beiden Verbindungen unterscheiden sich demnach um „CH_2O“. Nun entsteht bekanntlich das Cotarnin beim Behandeln des Narkotins mit oxydierenden Agentien nach folgender Gleichung:

$$C_{22}H_{23}NO_7 + H_2O + O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{12}H_{15}NO_4.$$

Die Spaltung des Hydrastins, für das die Formel $C_{21}H_{21}NO_6$ von Freund[3]) ermittelt und durch Eykmann[4]) bestätigt wurde, vollzieht sich in folgender Weise:

$$C_{21}H_{21}NO_6 + H_2O + O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{11}H_{13}NO_3.$$

Die Differenz von CH_2O in der Zusammensetzung der basischen Körper liess nunmehr den Schluss zu, dass das Cotarnin als methoxyliertes Hydrastinin, das Narkotin als ein in seinem

---

A. Thauss, Beitrag zur Kenntnis des Hydrastins, Inaug.-Dissert. Berlin 1892.
P. Eschert, Einige Derivate des Hydrastinins, Inaug.-Dissert. Berlin 1892.
Sammlung chemischer und chem.-techn. Vorträge von Ahrens, II. Bd. p. 66.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 19.

[2]) Ann. d. chem. **50**, 25.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 90.

[4]) Rec. trav. chim. **5**, 290.

stickstoffhaltigen Komplex methoxyliertes Hydrastin aufzufassen sei, eine Folgerung, die auch von E. Schmidt[1]) gezogen und durch Methoxylbestimmungen nach Zeisels Methode erwiesen worden ist.

Das soeben erwähnte Hydrastinin ist für die Lösung der Konstitutionsfrage des Hydrastins von grosser Bedeutung gewesen und muss deshalb eingehend besprochen werden.

Untersuchung des Hydrastinins und seiner Derivate.

1. Nachweis der Aldehydgruppe im Hydrastinin.

Das Hydrastinin $C_{11}H_{13}NO_3$ (Krystalle von Schmp. 116 bis 117 °) besitzt Aldehydnatur. Es folgt dies aus seiner Fähigkeit, ein Oxim zu bilden[2]) und aus seinem Verhalten gegen Alkali. Beim Kochen mit Kalilauge entstehen aus Hydrastinin das *„Hydrohydrastinin“*[3]) $C_{11}H_{13}NO_2$ (Schmp. 66 °) und das *Oxyhydrastinin* $C_{11}H_{11}NO_3$ (Schmp. 97 bis 98 °) in etwa gleichen Teilen[4]).

$$2C_{11}H_{13}NO_3 + H_2O = C_{11}H_{13}NO_2 + C_{11}H_{11}NO_3 + 2H_2O.$$

Diese Umsetzung ist ganz analog derjenigen, welche die aromatischen Aldehyde unter dem Einfluss von Alkalien erleiden, und bei welcher aus zwei Molekülen des Aldehyds ein Molekül Alkohol und ein Molekül Säure gebildet wird.

Noch andere Beobachtungen sprechen dafür, dass das Hydrastinin als Aldehyd, die Hydrobase als der entsprechende Alkohol und der Oxykörper als die zugehörige Säure aufzufassen sei.

Die leichte Ueberführung des Hydrastinins in die Hydroverbindung durch Reduktionsmittel (s. Anm. 3) entspricht der Reduktion des Aldehyds zum Alkohol. Umgekehrt lässt sich das Hydrohydrastinin — der Alkohol — durch gelinde Oxydation in das Hydrastinin — den Aldehyd — verwandeln[5]), und letzterer geht bei weiterer Oxydation in das Oxyhydrastinin — die Säure — über[6]).

---

[1]) Arch. d. Pharm. **226**, 363.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 457.

[3]) Dieselbe Base lässt sich auch erhalten durch Reduktion des Hydrastinins mit Zink oder Natriumamalgam in saurer Lösung, oder durch Reduktion des Hydrastinins auf elektrolytischem Wege (Bandow u. Wolffenstein, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1577).

[4]) Ber. d. d. chem Ges. **20**, 2400.

[5]) Ber d. d. chem. Ges. **20**, 2403.

[6]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 456.

Aber nur der Aldehyd ist als solcher existenzfähig, während der Alkohol und die Säure sofort unter Wasserabspaltung in Isochinolinderivate übergehen.

Die Formel des Hydrastinins lässt sich also folgendermassen auflösen:

$$C_{11}H_{13}NO_3 \longrightarrow C_{11}H_{12}NO_2\,(CHO)$$

2. Abbau des Hydrastinins durch Oxydation.

Verdünnte Salpetersäure bewirkt bei längerem Kochen die Bildung von *Apophyllensäure* $C_8H_7NO_4$

OOC— N . CH_3
HOOC—

(Beweis für die Konstitution derselben s. p. 124 ff.).

Kaliumpermanganat (in alkalischer Lösung) führt das Hydrastinin in das schon erwähnte *Oxyhydrastinin*[1]) $C_{11}H_{11}NO_3$ über. Dieses ist nur das erste Produkt der Reaktion und wird bei weiterer Einwirkung glatt in eine einbasische Säure — die *Hydrastininsäure*[2]) — $C_{11}H_9NO_6$ — verwandelt.

Diese liefert beim Kochen mit Salpetersäure eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_7NO_4$, welche durch Kochen mit Kalilauge in Methylamin und eine zweibasische Säure $C_9H_6O_6$, *Hydrastsäure*, gespalten wird

$$C_{10}H_7NO_4 + 2\,KOH = NH_2.CH_3 + C_9H_4O_6K_2.$$

Die Hydrastsäure wird durch Salpetersäure in den *Methylenäther des Dinitrobrenzcatechins*

CH_2 O— O— $(NO_2)_2$

übergeführt.

Die Entstehung dieser Verbindung gestattet nun einen Schluss auf den Verlauf der soeben besprochenen Reaktionen und die Natur der dabei entstehenden Substanzen.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 456.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 1158 u. 1322.

Es bildet sich nämlich der Methylenäther des Dinitrobrenzcatechins unter ganz denselben Bedingungen wie aus Hydrastsäure, auch aus Piperonylsäure.

Berücksichtigt man nun das analoge Verhalten der Hydrastsäure

$$C_7H_4O_2(CO_2H)_2$$

und der Piperonylsäure

$$C_7H_5O_2(COOH)$$

und vergleicht die Formeln beider, welche sich nur um die Elemente einer Molekel Kohlensäure unterscheiden, so gelangt man zu dem Schluss, dass die Hydrastsäure als Piperonylsäure aufzufassen ist, in der ein Wasserstoffatom durch die Carboxylgruppe ersetzt ist:

Pyperonylsäure [1])

Hydrastsäure [2])
Normetahemipinmethylenäthersäure.

Die Leichtigkeit, mit der die Hydrastsäure in ihr Anhydrid übergeht, liess schliessen, dass sich die beiden Carboxylgruppen in der Nachbarstellung befinden und der weitere Abbau der Säure gab vollständigen Aufschluss über die Stellung der Substituenten [3]).

[1]) Ueber Piperonylsäure s. Fittig u. Remsen, Ann. d. Chem. **159**, 139; **168**, 94; ferner p. 21 dieses Buches.

[2]) Ann. d. Chem. **271**, 323, 324, 325.

[3]) Mit dem Abbau des Hydrastinins zur Apophyllensäure einerseits, zur Hydrastsäure andererseits war ein wesentlicher Schritt zur Aufklärung der Konstitution jener Verbindung gethan. Dieselbe musste zum dem Komplex

in nächster Beziehung stehen, welcher, wie das Hydrastinin selbst 11 Kohlenstoffatome enthält und bei Zerstörung des Benzolkernes die Apophyllensäure,

Die Verbindung $C_{10}H_7NO_4$, welche durch Kochen mit Kalilauge unter Aufnahme zweier Molekeln Wasser in Hydrastsäure und Methylamin gespalten wird, ist alsdann als das *Methylimid der Hydrastsäure* aufzufassen:

$$CH_2{<}^{O}_{O}{>}C_6H_2{<}^{CO}_{CO}{>}N\,.\,CH_3 + 2\,KOH =$$

Hydrastsäuremethylimid

$$CH_2{<}^{O}_{O}{>}C_6H_2{<}^{COOK}_{COOK} + NH_2\,.\,CH_3$$

Hydrastsaures Kalium.

Das Hydrastsäuremethylimid wurde durch Oxydation der Hydrastininsäure gewonnen. Diese Reaktion vollzieht sich nach der Gleichung:

$$C_{11}H_9NO_6 + O = C_{10}H_7NO_4 + CO_2 + H_2O$$

Hydrastininsäure — Hydrastsäure-methylimid.

Es lassen sich aus dieser Reaktion für die *Hydrastininsäure* mehrere Konstitutionsformeln ableiten, von denen die folgende der Bildungsweise und den Umsetzungen derselben am besten enspricht;

$$CO_2{<}^{O}_{O}{>}C_6H_2{<}^{CO-NH\,.\,CH_3}_{CO-COOH}$$

Hydrastininsäure.

Der Uebergang in Hydrastsäuremethylimid geht dann in folgender Weise vor sich:

$$CH_2{<}^{O}_{O}{>}C_6H_2{<}^{CO-N[H]CH_3}_{CO-[COOH]} + O \longrightarrow$$

$$CH_2O_2{<}C_6H_2{<}^{CO}_{CO}{>}N\,.\,CH_3 + H_2O + CO_2$$

---

bei Zerstörung des Stickstoff enthaltenden Ringes die Hydrastsäure

$$CH_2O_2{<}C_6H_2{<}\cdots{>}N\,.\,CH_3 \longrightarrow CH_2O_2{<}C_6H_2{<}^{CO_2H}_{CO_2H}$$

zu liefern vermag.

Aus der Konstitution der Hydrastininsäure lässt sich weiter auf die des Oxyhydrastinins schliessen, durch dessen Oxydation jene entsteht

$$CH_2\langle{}^{O}_{O}\rangle C_6H_2\langle{}^{CO—N\,.\,CH_3}_{CH_2—CH_2} + 3\,O =$$

Oxyhydrastinin

$$CH_2\langle{}^{O}_{O}\rangle C_6H_2\langle{}^{CO—NH\,.\,CH_3}_{CO—COOH} + H_2O$$

Hydratstininsäure.

3. *Abbau des Hydrastinins durch Methylierung.*

Durch den vorstehend beschriebenen Abbau des Hydrastinins bis zur Hydrastsäure ist der Komplex

$$CH_2O_2\langle C_6H_2 \langle{}^{C}_{C}$$

im Molekül der Base nachgewiesen, auch ist ferner das Vorhandensein einer am Benzolkern stehenden Aldehydgruppe erörtert.

Demnach kann die Formel des Hydrastinins in folgender Weise aufgelöst werden:

$$CH_2O_2\, C_6H_2 \langle{}^{CH = O}_{C_3H_8N}$$

Auch über den Rest „C_3H_8N“ folgte insofern aus vorstehendem schon einiges, als durch die Ueberführung des Hydrastinins in Apophyllensäure und Hydrastmethylimid der Nachweis erbracht war, dass das Stickstoffatom mit einer Methylgruppe verbunden ist (vergl. auch Anmerkung 3 p. 139).

Die völlige Klärung der Konstitution des Hydrastinins hat dann der Abbau desselben durch Methylierung erbracht.

Digeriert man Hydrastinin mit Jodmethyl, so werden zwei Methylgruppen aufgenommen und es entsteht das „*Trimethylhydrastylammoniumjodid*“ [1]).

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 22, 2329.

$$CH_2O_2 \langle C_6H_2 \rangle \begin{matrix} CH:O \\ C_2H_4NH\,.\,CH_3 \end{matrix} + 2\,CH_3J =$$

$$CH_2O_2 \langle C_6H_2 \rangle \begin{matrix} CH:O \\ C_2H_4N(CH_3)_2\,.\,CH_3J \end{matrix} + HJ$$ [1])

Das Vorhandensein eines fünfwertigen mit drei Methylgruppen beladenen Stickstoffatomes ging aus der Spaltung des Jodmethylats bei der Einwirkung von Alkali hervor, indem es dabei in Trimethylamin und einen stickstofffreien Körper zerfällt:

$$C_{13}H_{18}NO_3J + KOH = KJ + H_2O + N(CH_3)_3 + C_{10}H_8O_3.$$

Der stickstofffreie Körper, *Hydrastal* genannt, hat die Konstitution

$$CH_2O_2 \langle C_6H_2 \rangle \begin{matrix} CH:O \\ CH = CH_2 \end{matrix}$$

was durch die Darstellung des Hydrazons und die Ergebnisse der Oxydation bewiesen worden ist [2]).

Versucht man nun die Konstitution des Hydrastinins aus all den erörterten Thatsachen zu entwickeln, so gibt die Formel

$$CH_2O_2 \langle \begin{matrix} CH \\ CH \end{matrix} \rangle \begin{matrix} C - CH:O \\ C - CH_2\,.\,CH_2\,.\,NHCH_3 \end{matrix}$$

Hydrastinin

in befriedigender Weise Auskunft über alle Erscheinungen, welche beim Studium dieser Verbindung beobachtet worden sind, insbesondere über deren Beziehungen zum Isochinolin. So zum Beispiel erklärt

[1]) Der freiwerdende Jodwasserstoff vereinigt sich natürlich mit noch unangegriffenem Hydrastinin, so dass auch jodwasserstoffsaures Hydrastinin auftritt.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2333. Ann. d. Chem. **271**, 332.

sich die eigentümliche Erscheinung, dass die Salze des Hydrastinins ein Molekül Wasser weniger enthalten als die freie Base durch die Annahme, dass bei der Salzbildung Ringschliessung eintritt[1]).

CH CH:O
C
O—C NH.CH$_3$
CH_2 + HCl =
O—C CH_2
C
CH CH_2
Hydrastinin

CH CH
C
O—C N<CH_3 Cl
CH_2 + H_2O
O—C CH_2
C
CH CH_2
salzsaures Hydrastinin.

Auch die Beziehungen des Hydrastinins zum Hydrohydrastinin und Oxyhydrastinin, welche, wie erwähnt, in demselben Verhältnis stehen, in welchem ein Aldehyd zu dem entsprechenden Alkohol und der zugehörigen Säure sich befindet, lassen sich gut zum Ausdruck bringen

CH_2OH COH
NH.CH_3
CH_2O_2 ←— CH_2O_2 —→
CH_2
CH_2.CH_2.$NHCH_3$ CH_2
Alkohol Hydrastinin (Aldehyd)

↓ $-H_2O$

CH_2
N.CH_3
CH_2O_2
CH_2
CH_2
Hydrohydrastinin

[1]) Vergl. das Kapitel über Narkotin p. 129.

CH_2O_2 ... COOH, NH . CH_3, CH_2, CH_2

Säure

↓ $-H_2O$

CO, N . CH_3, CH_2, CH_2, CH_2O_2

Oxyhydrastinin.

Nur der Aldehyd ist als solcher existenzfähig, während der Alkohol und die Säure sofort unter Wasserabspaltung in Isochinolinderivate übergehen.

Dass das Hydrohydrastinin eine tertiäre Basis ist und eine geschlossene stickstoffhaltige Kette enthält, geht aus seinem Verhalten bei der erschöpfenden Methylierung[1]) hervor.

Das Hydrohydrastininmethylchlorid erleidet beim Kochen mit Alkali dieselbe Aufspaltung wie sie A. W. v. Hofmann zuerst beim Methylpiperidinmethyljodid beobachtet hat.

CH_2, CH_2, CH_2, CH_2, $N \langle CH_3, CH_3, J$ $+ KOH =$ CH_2, CH_2, CH_2, CH_2, CH, $N < CH_3, CH_3$ $+ KJ + H_2O$

Methylpiperidin-methyljodid — Dimethylpiperidin

CH_2O_2, CH_2, CH_2, CH_2, $N \langle CH_3, CH_3, Cl$ $+ KOH =$

Hydrohydrastininmethylchlorid[2])

[1]) Ber. d. d chem. Ges. **24**, 2730. Ann. d. Chem. **271**, 336.

[2]) Es ist bemerkenswert, dass die Aufspaltung bei dem entsprechendeu Methyljodid nicht gelingt.

$$CH_2O_2 \langle C_6H_2 \langle {CH_2 \cdot N \langle {CH_3 \atop CH_3} \atop CH{=}CH_2} + KCl + H_2O$$

Methylhydrohydrastinin.

Konstitution des Hydrastins.

Wie bereits erwähnt ist (s. p. 136), zerfällt das Hydrastin bei gelinder Oxydation fast quantitativ in Opiansäure und Hydrastinin.

Die Konstitution der Opiansäure wird durch die Formel[1])

$$C_6H_2(O.CH_3)(OCH_3)(CO_2H)(CH{:}O)$$

wiedergegeben.

Die Struktur des Hydrastinins ist im vorhergehenden erörtert.

Der Umstand, dass jedes der Spaltungsprodukte eine Aldehydgruppe enthält, während eine solche in dem Hydrastin selbst nicht nachgewiesen werden kann, liess vermuten, dass die Kohlenstoffatome dieser Gruppen an der Verbindung der beiden Komplexe beteiligt sind. Dieser Auffassung wurde ursprünglich von Freund durch die Formel

$$C_6H_2(O.CH_3)(O.CH_3)(COOH)-C\equiv C-C_6H_2(CH_2O_2)-CH_2-CH_2-NHCH_3$$

[1]) Wegscheider, Wien. Monatsh. 3, 348.

Ausdruck verliehen [1]). Doch stand dieselbe mit verschiedenen Thatsachen nicht im Einklang. Insbesondere liess sie das Hydrastin als sekundäre Base erscheinen, während eingehende Versuche die tertiäre Natur desselben erwiesen hatten.

Gleichzeitig mit der von Freund über das Hydrastin geäusserten Ansicht hat Roser [2]) (s. p. 154) im Anschluss an seine Untersuchungen über das Narkotin eine Formel für letzteres aufgestellt. Mit Rücksicht auf die im vorstehenden erörterten Beziehungen zwischen Narkotin und Hydrastin lag es nahe, diese Formel auf das Hydrastin zu übertragen. Thut man dies, so ist das Hydrastin als lactonartige Verbindung tertiärer Natur folgendermassen aufzufassen:

$O.CH_3$
—$O.CH_3$
—CO
CH—O
CH
O—
CH_2
O—
$N.CH_3$
CH_2
CH_2

Eine ganze Reihe von Versuchen hat diese Auffassung bestätigt.

Verhalten des Hydrastins gegen Jodalkyle [3]). Mit Jodalkylen, zum Beispiel mit Jodmethyl, vereinigt sich das Hydrastin sehr leicht. Das Hydrastinmethyljodid wird beim Kochen mit Alkali unter Sprengung des Isochinolinringes gespalten. Das so entstehende „*Methylhydrastin*" addiert wieder Jodmethyl und das entstandene Methylhydrastinmethyljodid kann in Trimethylamin und einen stickstofffreien Körper zerlegt werden.

Wir haben hier wieder jene Reihenfolge von Reaktionen, wie sie zum ersten Male von A. W. Hofmann beim Piperidin und Coniin beobachtet und dann von anderen Forschern bei einer grossen Zahl von Alkaloiden angetroffen worden ist.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2337.

[2]) Ann. d. Chem. **254**, 357.

[3]) Freund, ebenda **271**, 347 ff. E. Schmidt, Arch. d. Pharm. **228**, 240.

Hydrastinalkyljodid Alkylhydrastin.

Die *Alkylhydrastine* erscheinen nach dieser Formel als Abkömmlinge eines durch die Untersuchungen Gabriels wohlbekannten Körpers, nämlich als im Kern substituierte Derivate des Benzylidenphtalids:

Benzylidenphtalid Alkylhydrastin.

In der That ist das Verhalten der Alkylhydrastine so analog demjenigen des Benzylidenphtalids, dass an eine nahe Verwandtschaft dieser Verbindungen nicht gezweifelt werden kann. Wie dieses beim Kochen mit Alkalien unter Aufspaltung der Lactonbindung in das Kaliumsalz der Desoxybenzoïncarbonsäure übergeht [1]), so nehmen auch die Alkylhydrastine bei der gleichen Behandlung die Elemente von einem Molekül Alkali auf und es entstehen Kalisalze, aus denen man durch genaue Neutralisation eine neue Klasse von Körpern, die „*Alkylhydrasteïne*“ [2]) gewinnen kann.

[1]) Gabriel u. Michael, Ber. d. d. chem. Ges. **11**, 1018.

[2]) Freund, Ann. d. Chem. **271**, 352. E. Schmidt, Arch. d. Pharm. **228**, 221 ff.

—CO | C—O | CH (Benzylidenphtalid) $+ H_2O$ ⟶ —COOH | C—OH | CH ⟶ —COOH | CO | CH_2 (Desoxybenzoïncarbonsäure)

Benzylidenphtalid

Desoxybenzoïncarbonsäure

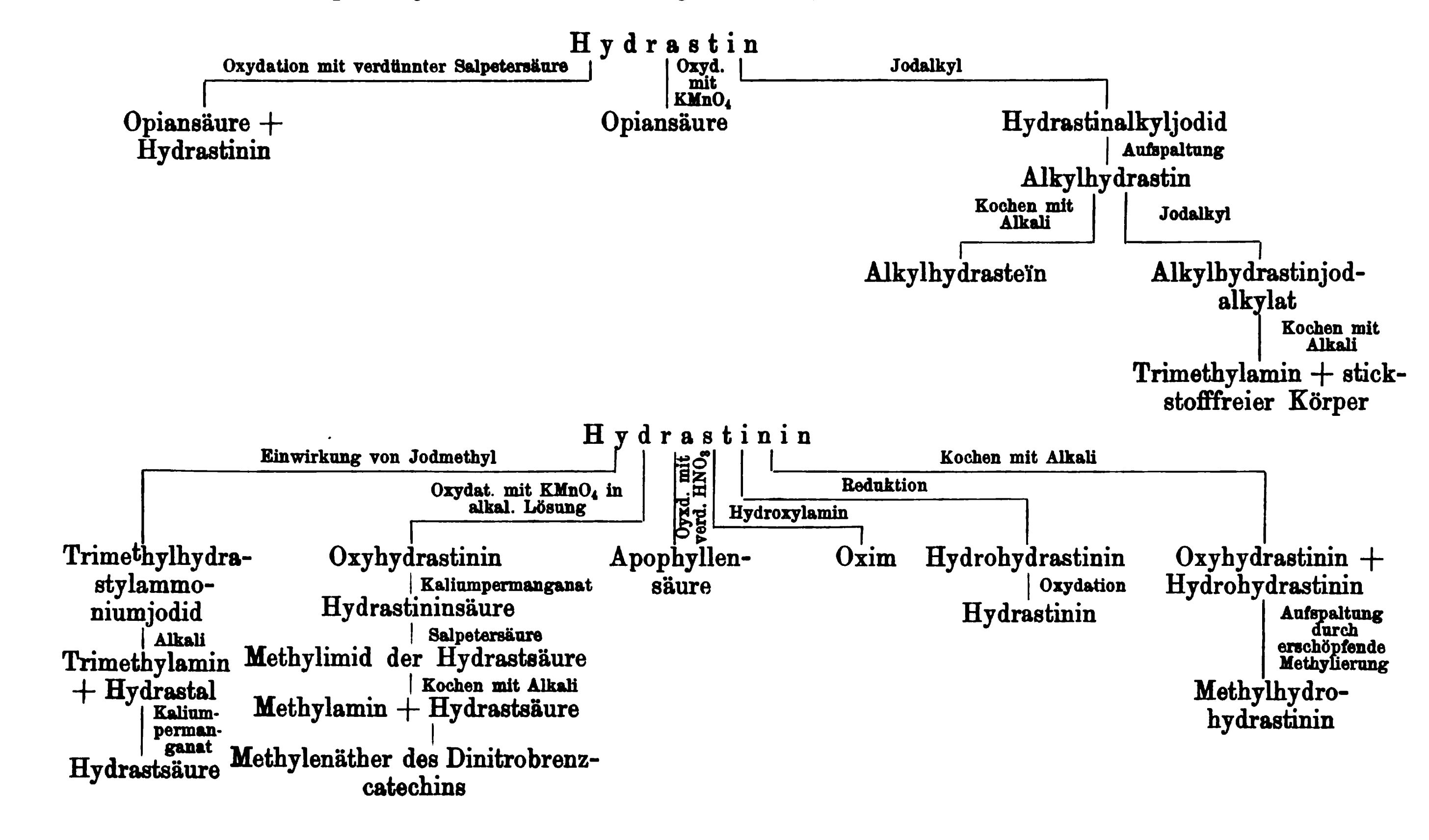
OCH_3, —OCH_3, —CO | C—O | CH, —$CH_2 . CH_2 . N<^{R}_{CH_3}$, CH_2O_2 $+ H_2O$ ⟶ O . CH_3, —O . CH_3, —COOH | C—OH | CH, —$CH_2 . CH_2 . N<^{R}_{CH_3}$, CH_2O_2 ⟶

Alkylhydrastin

O . CH_3, —O . CH_3, —COOH | CO | CH_2, —$CH_2 . CH_2 . N<^{R}_{CH_3}$, CH_2O_2

Alkylhydrasteïn.

Spaltungen und Umwandlungen des Hydrastins und Hydrastinins.



Die in den Alkylhydrasteïnen vorhandene Ketongruppe ist sowohl durch Hydroxylamin, wie auch durch Phenylhydrazin leicht nachweisbar [1]).

Die Analogie zwischen dem Benzylidenphtalid einerseits und den Alkylhydrastinen andererseits gibt sich auch in dem Verhalten jener Körper gegen Ammoniak und Amine zu erkennen [2]).

Zur Erleichterung der Uebersicht sind auf p. 149 die wichtigeren Umwandlungs- und Spaltungsprodukte des Hydrastins (bezw. Hydrastinins) noch einmal zusammengestellt.

Auch zur Synthese des Hydrastins ist insofern schon ein Schritt gethan, als es gelungen ist, das Hydrohydrastinin und damit auch das Hydrastinin künstlich darzustellen.

Synthese des Hydrastinins [3]).

Das Hydrastinin ist nach der im vorstehenden erörterten Formel

C C H O
C
CH_2 O—C NH.CH_3
O—C CH_2
C
CH CH_2

als ein Piperonal aufzufassen, welches in der Orthostellung zur Aldehydgruppe eine stickstoffhaltige Seitenkette trägt. Durch Reduktion mit Zink und Salzsäure wird demselben, wie bereits erwähnt, ein Sauerstoff entzogen, und es entsteht unter Ringschliessung das Hydrohydrastinin.

CH CH_2
C
CH_2 O—C N.CH_3
O—C CH_2
C
CH CH_2

Dieses Isochinolinderivat war die Brücke, über welche die Synthese des Hydrastinins von Fritsch [3]) ausgeführt wurde.

---

[1]) Freund, Ann. d. Chem. **271**, 356.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 2897, 2910, 2914, 3120. Ann. d. Chem. **271**, 358 ff.

[3]) Ann. d. Chem. **286**, 18.

Fritsch hatte gefunden, dass die Kondensationsprodukte aromatischer Aldehyde mit Acetalamin unter der Einwirkung von Schwefelsäure Alkohol abspalten und in Isochinolinderivate übergehen.

So entsteht aus Piperonal und Acetalamin Piperonalacetalamin,

$$CH_2{<}^{O}_{O}{>}C_6H_3{-}CHO + H_2N{-}CH_2{-}CH(OC_2H_5)_2 =$$

Piperonal Acetalamin

$$CH_2{<}^{O}_{O}{>}C_6H_3{-}CH = N{-}CH_2{-}CH(OC_2H_5)_2 + H_2O$$

Piperonalacetalamin

welches durch den kondensirenden Einfluss einer 72%igen Schwefelsäure in Methylendioxyisochinolin übergeführt wird.

```
            CH    CH                           CH    CH
           //  \ C  / \                        //  \ C  / \
       ,O—C      ||     N                  ,O—C      ||     N
CH2<              |      |       = CH2<                |      | +2C2H5OH
       \O—C      ||     CH2                \O—C      ||     CH
           \\  / CH  /                         \\  / C  \ //
            CH    CH                           CH    CH
                (ÖC2H5)2
```

Piperonalacetalamin Methylendioxyisochinolin.

Das Jodmethylat dieser Verbindung bildet bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure Methylendioxy-n-methyltetrahydroisochinolin, welches sich mit dem Hydrohydrastinin in allen Eigenschaften itendisch erwies.

```
            CH    CH                              CH    CH2
           //  \ C  / \                           //  \ C  / \
       ,O—C      ||     N.CH3J               ,O—C      ||     N—CH3
CH2<              |      |          → CH2<                |      |
       \O—C      ||     CH                   \O—C      ||     CH2
           \\  / C  \ //                         \\  / C  \  /
            CH    CH                              CH    CH2
```

Methylendioxyisochinolin-jodmethylat

Methylendioxy-n-Methyl-tetrahydroisochinolin (Hydrohydrastinin).

Das Hydrohydrastinin lässt sich nach Freund[1]) durch Oxydation mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure in Hydrastinin überführen.

Mit dieser Synthese ist freilich nur der erste Schritt zu jener des Hydrastins gethan, denn, ganz abgesehen davon, dass sich die Opiansäure bisher noch der Synthese entzogen hat, ist auch der

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 2403.

Aufbau des Hydrastins aus seinen Spaltungsprodukten noch nicht gelungen.

Es sei noch bemerkt, dass das Hydrastinin ein Heilmittel [1]) bei gewissen Arten uteriner Blutungen ist [2]).

---

[1]) Vergl. hierüber: E. Falk, Ueber Hydrastinin und dessen Anwendung bei Uterusblutungen, Therapeut. Monatsh. 1890, 19. Archiv f. Gynäk. 37, 295. Centralbl. f. Gynäk. 1891, Nr. 49.

A. Czempin, Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen, Centralbl. f. Gynäk. 1891, Nr. 45.

P. Strassmann, Ueber Hydrastinin, Deutsche med. Wochenschr. 1891, 1283.

P. Baumm, Hydrastinin bei Blutungen in der dritten Nachgeburtsperiode, Therapeut. Monatsh. 1891.

Abel, Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen, Berl. klin. Wochenschrift 1892, Nr. 3.

[2]) Der Extrakt der Wurzel Hydrastis Canadensis, aus dem das Hydrastin gewonnen wird, hat in Amerika schon lange therapeutische Verwendung gefunden. Im Jahre 1883 ist er von Schatz (Archiv. f. Gynäk. 22, H. 1 u. 2) als Mittel zur Bekämpfung uteriner Blutungen empfohlen worden und hat sich dann schnell Eingang in den Arzneischatz verschafft. Da die Droge hauptsächlich Berberin (4 p. c.) und daneben Hydrastin (ca. 1 p. c.) enthält und andere Berberin enthaltende Pflanzen eine Anwendung als Styptica nicht erfahren haben, lag die Vermutung nahe, dass die Wirksamkeit der Hydrastiswurzel ihrem Gehalt an Hydrastin zuzuschreiben sei. Die pharmakologische Untersuchung des Hydrastins (E. Falk, Hydrastin und Hydrastinin, Virchows Arch. 190, 399) hat ergeben, dass dasselbe klinisch nicht zu verwenden ist.

Nun ist aber die Wirkung der Hydrastis eine kumulative; das Mittel wirkt kaum oder doch nur recht unsicher bei bereits eingetretener Blutung, während es gute Resultate erzielt, wenn es längere Zeit hindurch vor Eintritt der Blutung gegeben wird. Dieses Verhalten rief die Vermutung hervor, dass das Mittel erst dann seine Wirkung entfalten kann, wenn unter dem langsam oxydierenden Einfluss des Organismus eine Spaltung des Hydrastins in Opian- resp. Hemipinsäure und Hydrastinin eingetreten ist, dass also die letztgenannte Base die eigentlich wirksame Substanz der Hydrastis sei.

Narceïn.

OCH_3 — OCH_3 — $COOH$ — CO — CH_2 — $CH_3.O$ — $CH_2.CH_2.N<^{CH_3}_{CH_3}$ — O O — CH_2

oder

$O.CH_3$ — $O.CH_3$ — $COOH$ — CO — CH_2 — $CH_2.CH_2.N<^{CH_3}_{CH_3}$ — $O.CH_3$ — O O — CH_2

Das Narceïn (weisse Krystalle vom Schmelzpunkt 171°) findet sich in kleiner Menge (0,1 %) im Opium.

Es wurde darin im Jahre 1832 von Pelletier[1]) aufgefunden und ist nur wenigemal zum Gegenstand chemischer Forschung gemacht worden.

Nachdem sowohl der Entdecker wie auch später Couerbe[2]) Formeln für dasselbe aufgestellt hatten, gelangte Anderson[3]) auf Grund seiner Analysen der Base, ihres Chlorhydrates und Platindoppelsalzes dazu, die Zusammensetzung $C_{23}H_{29}NO_9 + 2\,H_2O$ anzunehmen, welche von allen späteren Bearbeitern des Narceïns, insbesondere von Hesse[4]), Beckett und Wright[5]), Claus und Meixner[6]) bestätigt

---

[1]) Ann. d. Chem. **5**, 163.
[2]) Ann. d. Chem. **17**, 171.
[3]) Ann. d. Chem. **86**, 182.
[4]) Ann. d. Chem. **129**, 250.
[5]) Journ. Chem. Soc. **28**, 699.
[6]) Journ. prakt. Chem. **87**, 1.

worden ist. Erneute Analysen, ausgeführt von Freund und Frankforter [1]), führten jedoch zu dem Ergebnis, dass dem Narceïn nicht die Formel

$$C_{23}H_{29}NO_9 + 2H_2O,$$

sondern die Zusammensetzung

$$C_{23}H_{27}NO_8 + 3H_2O$$

zukommt.

Ueberführung von Narkotin in Narceïn.

Eine Verbindung von gleicher Zusammensetzung wie das Narceïn hat Roser aus dem Jodmethylat des Narkotins dargestellt. Durch Erhitzen mit Alkali zerfällt dasselbe, indem eine Umlagerung vor sich geht:

$$C_{22}H_{23}NO_7 . CH_3J + KOH = KJ + C_{23}H_{27}NO_8.$$

Anfangs hielt Roser beide Verbindungen für identisch [2]).

Doch kam er von dieser Ansicht wieder ab, insbesondere deshalb, weil sein Produkt sich physiologisch unwirksam erwies [3]). Er bezeichnete dasselbe demzufolge mit dem Namen: *„Pseudonarceïn"* [4]).

Freund und Frankforter haben dann eine nochmalige Vergleichung von Narceïn und Pseudonarceïn und ihren Derivaten durchgeführt [5]) und die Identität beider Verbindungen endgiltig festgestellt.

Unter Zugrundelegung der von Roser [6]) für das Narkotin ermittelten Konstitution (s. Narkotin p. 132) und unter Berücksichtigung der von Freund beim Studium des „Methylhydrasteïns" gewonnenen Erfahrungen [7]) (s. p. 147 ff.) kann sich die Umwandlung des Narkotinmethyljodids bei der Behandlung mit Alkali nur in folgender Weise vollziehen:

---

[1]) Freund u. Frankforter, Ann. d. Chem. **277**, 20. Frankforter, Inaug.-Dissert., Berlin 1893: „Beitrag zur Kenntnis des Narceïns".

[2]) Deutsches Reichspatent 44890, Klasse 12.

[3]) Ann. d. Chem. **254**, 357.

[4]) Ann. d. Chem. **247**, 167.

[5]) Ann. d. Chem. **277**, 31 ff.

[6]) Ann. d. Chem, **254**, 357.

[7]) Ann. d. Chem. **271**, 347 ff.

Narkotinmethyljodid

KOH →

I.

H_2O →

II.

→

III.

Pseudonarceïn
(Narceïn).

Das durch Formel I angedeutete Zwischenprodukt ist noch nicht isoliert worden; beim Hydrastin hingegen vollzieht sich, wie erörtert, die Reaktion stufenweise, indem das Jodmethylat erst in das Methylhydrastin übergeht, welches durch Aufspaltung der Lactonbindung in Methylhydrasteïn verwandelt werden kann (s. Hydrastin p. 148).

Konstitution des Narceïns.

Aus der Ueberführung von Narkotin in Narceïn folgt für das letztere die durch Formel III wiedergegebene Konstitution.

Was die Stellung der Substituenten in dem zweiten Benzolkern betrifft, so ist diejenige der Seitenkette ($-CH_2.CH_2.N(CH_3)_2$) ohne weiteres gegeben, während für die Gruppen CH_2O_2 und CH_3O aus Rosers Untersuchungen benachbarte Lagerung hervorgeht. Macht man ferner noch die Annahme, dass im Narkotin die Gruppe CH_2O_2 sich an derselben Stelle wie im Hydrastin befindet[1] (s. p. 146), so sind für die Struktur des Narceïns nur die beiden eingangs angeführten Formeln möglich.

Das Narceïn erscheint hiernach als tertiäre Base und als substituiertes Phenylbenzylketon.

Die tertiäre Natur des Narceïns ist von Beckett und Wright[2]) erwiesen.

Die Anwesenheit einer Ketongruppe im Molekül des Narceïns liess sich durch Darstellung eines Phenylhydrazons und eines Oxims bestätigen[3]). Auch durch Darstellung einer Anzahl von anderen Verbindungen wurde diese Formel von Freund[4]) noch etwas näher begründet[5]).

Berberin[6]).

Das Berberin ist eines der wenigen Alkaloide, die sich in ganz verschiedenen Pflanzenfamilien vorfinden. Es ist im Jahre 1826 aus der Rinde

---

[1]) Freund, Ann. d. Chem. **271**, 346.

[2]) Journ. chem. Soc. **28**, 699.

[3]) Ann. d. Chem. **277**, 27.

[4]) Freund, Ann. d. Chem. **286**, 248. Hugo Michaels, Beitrag zur Kenntnis des Narceïns und Thebaïns, Inaug.-Dissert., 1895.

[5]) Was die aus den Untersuchungen von Claus und Meixner (Journ. prakt. Chem. **37**, 1) hervorgehenden Beziehungen des Narceïns zum Naphtalin anbetrifft, so kann man mit Hilfe der angeführten Narceïnformeln allerdings Derivate des Naphtalins konstruieren. Doch ist es in manchen Fällen, z. B. für die Bildung der Narceïnsäure und ihre Spaltung in Kohlensäure, Dimethylamin und Dioxynaphtalindicarbonsäure, nicht möglich, eine befriedigende Erklärung zu geben. Diese Versuche dürften nicht ganz einwandsfrei sein und werden deshalb hier nicht weiter erörtert.

[6]) Vergl. La Constitution chimique des Alcaloides végétaux par Amé Pictet, Paris G. Masson 1897 (II. Aufl.).



von *Xanthoxylum clava Herculis* von Chevallier und Pelletan dargestellt, welche ihm den Namen „Xanthopicrit" gaben. Büchner bemerkte es 1837 in der Wurzel der Berberitze. Perrins gewann es aus der Wurzel von *Hydrastis canadensis*, wo es das Hydrastin begleitet. Andere Beobachter begegneten ihm auch in einer grossen Zahl von Pflanzen aus den Gattungen *Coptis*, *Cocculus*, *Coccinium*, *Coelocline*, *Geoffroya* etc.

Die Formel des Berberins, die lange unbestimmt war, ist durch die Untersuchungen von Perkin jun. als

$$C_{20}H_{17}NO_4$$

festgestellt. Ihm verdankt man auch hauptsächlich die Konstitutionserschliessung des Berberins [1]).

Es krystallisiert in gelben Prismen mit 5½ Molekülen Wasser, von denen drei bei 100° entweichen. Wasserfrei schmilzt es bei 120°, zersetzt sich bei 160° und ist in Wasser wenig löslich. Seine Salze sind gelb gefärbt.

Das Berberin ist eine tertiäre Base. Nach Henry [2]) und Bernheimer [3]) gibt das Berberin mit den Alkylhalogenen Additionsprodukte.

Durch Reduktion mittelst Zink und Schwefelsäure wird das Berberin in *Hydroberberin* $C_{20}H_{21}NO_4$ verwandelt, das unter der Einwirkung schwacher Oxydationsmittel das Berberin wieder zurückbildet.

Das Hydroberberin ist eine tertiäre Base.

Beim Erhitzen mit rauchender Jodwasserstoffsäure werden zwei Methylgruppen aus dem Berberin abgespalten und es entsteht das *Berberolin* $C_{18}H_{13}NO_4$.

Berberin, mittelst Salpetersäure oxydiert, ergibt die Berberonsäure [4]).

Bei der Oxydation mittelst Kaliumpermanganat unter bestimmten Bedingungen entsteht eine stickstoffhaltige Säure vom Schmelzpunkt 238—242° (*Carbocinchomeronsäure?*) und die *Hemipinsäure* [5]), deren Identität mit der aus Narkotin und Hydrastin gewonnenen Hemipinsäure Schmidt und Kersten [6]) bewiesen haben.

Eine weitere Beziehung des Berberins zum Hydrastin wies Schmidt [7]) dadurch nach, dass er bei der Oxydation des Berberins in alkalischer Lösung durch Kaliumpermanganat die von Freund und Lachmann aus dem Hydrastin erhaltene *Hydrastsäure* (s. p. 139) gewann.

Endgiltig bewiesen ist die Verwandtschaft des Berberins zum Papaverin, Narkotin und Hydrastin durch die Arbeiten von Perkin, der aus dem Berberin die *Hydrastininsäure* und das *Oxyhydrastinin* gewann, die beide ja auch Zersetzungsprodukte des Hydrastinins sind (p. 141).

Kaliumpermanganateinwirkung unter bestimmten Bedingungen ergibt die

---

1) Perkin, Journ. Chem. Soc. 1889, I, 63—90; Ber. d. d. chem. Ges. 22, R. 194; 1890, I, 991—1106; Ber. d. d. chem. Ges. 24, R. 157.

2) Ann. d. Chem. 115, 113.

3) Cazzetta chimica italiana 13, 329; Ber. d. d. chem. Ges. 16, 2685.

4) Weidel, Ber. d. d. chem. Ges. 12, 410.

5) Schmidt u. Court, Ber. d. d. chem. Ges. 16, 2589. Schmidt u. Schilbach, Arch. d. Pharm. 1887, 142.

6) Schmidt u. Kersten, Arch. d. Pharm. 1890, 49.

7) Schmidt, Arch. d. Pharm. 228, 596.

folgenden fünf Oxydationsprodukte, welche noch sämtliche zwanzig Kohlenstoffatome der Muttersubstanz enthalten:

Oxyberberin (Schmp. 198—200°)	$C_{20}H_{17}NO_5$
Dioxyberberin	$C_{20}H_{17}NO_6$
Berberal (Schmp. 149°)	$C_{20}H_{17}NO_7$
Anhydroberberilsäure (Schmp. 237°) . . .	$C_{20}H_{17}NO_8$
Berberilsäure (Schmp. 177—182°) . . .	$C_{20}H_{17}NO_9$

Die zweibasische Berberilsäure, welche durch Erhitzen in die *Anhydroberberilsäure* übergeht, wird beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure unter Aufnahme von einem Molekül Wasser gespalten in *Hemipinsäure*

O.CH3
CH3.O— —COOH
—COOH

und *Amidoäthylpiperonylcarbonsäure*

O——CH2
COOH— —O
NH2.CH2.CH2—

Deshalb wird der Berberilsäure die Formel

O.CH3 O——CH2
CH3.O— —COOH HOOC— —O
—CO.NH.CH2.CH2—

zugeschrieben.

In analoger Weise zerfällt das Berberal durch Behandlung mit alkoholischer Kalilauge in das bei 182° schmelzende *Amidoäthylpiperonylcarbonsäureanhydrid* $C_{10}H_9NO_3$ und in die *Pseudoopiansäure* $C_{10}H_{10}O_5$ (Schmp. 121 bis 122°), welche ihrerseits durch heisse, konzentrierte Kalilauge in *Veratrinsäure* und Ameisensäure zerlegt wird.

Auf Grund dieser Spaltungen stellt Perkin[1]) für das Berberin folgende zwei Formeln auf, die auch das gesamte übrige Verhalten des Alkaloids gut erklären.

---

[1]) Perkin, Journ. chem. Soc. **1890**, I, 991; Ber. d. d. chem. Ges. **24**, Ref. 157.

I oder II

$-O.CH_3$ $-O.CH_3$ C C CH CH_2 O O N CH_2 CH_2

$-O.CH_3$ $-O.CH_3$ C CH C CH_2 O O N CH_2 CH_2

Man sieht, das Berberin ist ebenfalls ein Derivat des Isochinolins, aber noch verwickelter gebaut als die übrigen Alkaloide dieser Gruppe.

Die in diesen Formeln angenommene Stellung der Dioxymethylengruppe ist begründet durch die Beziehungen der Spaltungsprodukte des Berberins zum Oxyhydrastinin.

Zur leichteren Orientierung über die Beziehungen der in diesem Kapitel besprochenen Alkaloide zu einander dürfte es zweckmässig sein, die Formeln derselben noch einmal zusammenzustellen.

$-O.CH_3$ $-O.CH_3$ CH_2 C $CH_3.O-$ $CH_3.O-$ N CH CH

Papaverin

$-O.CH_3$ $-O.CH_3$ CH CH O CO CH_2O_2 $N.CH_3$ CH_2 CH_2

Hydrastin

$-O.CH_3$ $-O.CH_3$ CH CH O CO $CH_2<^{O-}_{O-}$ CH_3O- $N.CH_3$ CH_2 CH_2

Narkotin

$-O.CH_3$ $-O.CH_3$ CO CH_2 COOH $CH_2<^{O-}_{O-}$ $CH_3.O-$ $N(CH_3)_2$ CH_2 CH_2

Narceïn

—O.CH$_3$ —O.CH$_3$
—O.CH$_3$ —O.CH$_3$
C C
C ← Berberin → CH C
CH
CH$_2$O$_2$ N CH$_2$O$_2$ N
CH$_2$ CH$_2$
CH$_2$ CH$_2$

V.

Alkaloide der Morpholin?-Phenanthren-gruppe.

Als Muttersubstanz der hier zu besprechenden Alkaloide

Morphin,
Codeïn und
Thebaïn

wird in der jüngsten Zeit die Morpholin genannte Base

```
            O
          /   \
     CH₂       CH₂
      |         |
     CH₂       CH₂
          \   /
           NH
```

angenommen. Diese Annahme hat aber noch keinen vollkommen sicheren Boden gewonnen.

Mit aller Sicherheit ist dagegen in den genannten Alkaloiden ein Phenanthrenkern nachgewiesen. Es erscheint uns deshalb geboten, hier die sonst befolgte Bezeichnungsweise nach dem basischen Komplex, der den Alkaloiden gemeinsam ist, insofern zu ergänzen, als wir diese Gruppe von Alkaloiden als Morpholin?-Phenanthrengruppe bezeichnen.

Ebensogut könnte die Bezeichnung „Alkaloide des Phenanthrenmorpholins?" eingeführt werden.

Morphin und Codeïn.

Das Morphin ist die Hauptbase des Opiums (3—23 %). Es ist das erste aus dem Pflanzenreiche gewonnene Alkaloid. Seine Entdeckung durch den Apotheker Sertürner[1]) stammt aus dem

[1]) Trommsdorfs Journ. d. Pharmacie 18, 1, 234; 14, 1. 47; 20, 99.

Jahre 1806. Die von Laurent[1]) bestimmte Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O$.

Es krystallisiert aus Alkohol in kleinen Prismen, welche bei 230° unter Zersetzung schmelzen, ist sehr wenig in Wasser löslich, geruchlos, von bitterem Geschmack, linksdrehend und von narkotischer Wirkung.

Sein salzsaures Salz, $C_{17}H_{19}NO_3 . HCl + 3H_2O$ *Morphinum hydrochloricum*, bildet seideglänzende, feine Nadeln und findet bekanntlich vielfache Anwendung als schmerzstillendes, schlaferregendes Mittel.

Die Lösungen des Morphins und seiner Salze werden durch Eisenchlorid dunkelblau gefärbt; die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure wird durch wenig Salpetersäure blutrot gefärbt.

Das Codeïn ist im Opium in geringerer Menge als das Morphin enthalten (0,3—2 %). Es wurde daraus 1832 von Robiquet[2]) isoliert. Seine Formel $C_{18}H_{21}NO_3 + H_2O$, die Gerhardt[3]) 1843 feststellte, lässt erkennen, dass es ein höheres Homologes des Morphins ist.

Das Codeïn krystallisiert in Prismen oder in Oktaëdern des rhombischen Systems; es schmilzt bei 153°, ist in Wasser und in den Alkalien wenig löslich, linksdrehend, sehr giftig und von ziemlich bitterem Geschmack und narkotischen Eigenschaften.

Da Morphin und Codeïn im Verhältnis der Homologie zu einander stehen, haben sich die Resultate, welche deren Untersuchung ergeben hat, in vielen Punkten gegenseitig ergänzt. Es erscheint uns deshalb vorteilhaft, Morphin und Codeïn im Zusammenhange zu besprechen.

Verhalten des Morphins gegen Oxydationsmittel.

Das Morphin ist sehr oxydationsfähig; es reduziert in der Kälte die Gold- und Silbersalze, vom Sauerstoff der Luft wird es schon in alkalischer Lösung oxydiert, ebenso von salpetriger Säure, Kaliumpermanganat und Ferricyankalium Bei allen diesen Reaktionen bildet sich ein ungiftiger, in Alkalien löslicher Körper, welcher unter den Namen *Oxymorphin*, *Oxydimorphin* und *Dehydromorphin* von Schützenberger[4]), Mayer[5]), Nadler[6]) und Polstorff[7]) beschrieben wurde.

Hesse[8]) zeigte, dass diese Verbindung mit dem aus dem

[1]) Journ. de pharmacie (3) **14**, 302.
[2]) Ann. chim. phys. (2) **51**, 259; Ann. d. Chem. **5**, 106.
[3]) Ann. chim. phys. (3) **7**, 253.
[4]) Compt. rend. **46**, 598.
[5]) Ber. d. d. chem. Ges. **4**, 122.
[6]) Bull. soc. chim. **21**, 326.
[7]) Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 86.
[8]) Ann. d. Chem. **141**, 87; Spl. **8**, 267.

Opium von Pelletier und Thiboumery gewonnenen *Pseudomorphin* identisch ist.

Die Formel dieses Oxydationsproduktes des Morphins war lange unbestimmt; sie ist von Polstorff[1]) und Hesse[2]) als $C_{34}H_{36}N_2O_6$ oder $(C_{17}H_{18}NO_3)_2$ bestimmt.

Schwache Oxydationsmittel wirken also auf Morphin nach folgender Gleichung ein:

$$\underset{\text{Morphin}}{2C_{17}H_{19}NO_3} + O = H_2O + \underset{\text{Pseudomorphin.}}{(C_{17}H_{18}NO_3)_2}$$

Eine energischere Oxydation des Morphins, vermittelst verdünnter Salpetersäure, ergibt nach Chastaing[3]) eine vierbasische Säure von der Formel $C_{20}H_9NO_{18}$, welche sich bei längerer Einwirkung des Reagenses in Pikrinsäure umwandelt.

Einwirkung wasserentziehender Mittel auf Morphin.

Oxalsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, die Alkalien, eine konzentrierte Chlorzinklösung wirken, nach Wright und seinen Schülern[4]), in doppelter Weise auf das Morphin ein. Bald führen sie es in verschiedenartige Kondensationsprodukte über (Trimorphin, Tetramorphin etc.), bald entziehen sie ihm ein Molekül Wasser nach folgender Gleichung:

$$\underset{\text{Morphin}}{C_{17}H_{19}NO_3} = H_2O + \underset{\text{Apomorphin.}}{C_{17}H_{17}NO_2}$$

Das Produkt dieser Reaktion, das *Apomorphin*, ist eine amorphe Base, wenig löslich und leicht oxydierbar, mit ganz anderen physiologischen Eigenschaften wie das Morphin. Es ist kein Narcoticum mehr, sondern ein sehr energisches Brechmittel.

Sowohl Pseudomorphin als auch Apomorphin sind, wohl hauptsächlich wegen ihrer schlechten physikalischen Eigenschaften, wenig untersucht und haben bis jetzt für die Frage nach der Konstitution des Morphins geringe Bedeutung gehabt.

Ein Einblick in den Bau des Morphinmoleküls ist insbesondere durch die Untersuchungen von Vongerichten und von Knorr erlangt worden.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 1760.

[2]) Ann. d. Chem. **235**, 231.

[3]) Compt. rend. **94**, 44.

[4]) Chemical News **19**, 289, 302; **27**, 317. Ber. d. d. chem. Ges. **2**, 286, 336; **4**, 121; **5**, 336, 538, 1109; **6**, 828. Ann. Spl. **7**, 172, 364.

Bindungsweise der drei Sauerstoffatome im Morphin — Beziehung zwischen Morphin und Codeïn.

Die drei Sauerstoffatome des Morphins besitzen verschiedene Funktionen.

Eines gehört einem Phenolhydroxyl an, das dem Morphin den sauren Charakter verleiht. Der Wasserstoff dieses Hydroxyls ist durch Metalle, durch Säurereste und durch Alkyle substituierbar. Im Codeïn ist dieses Wasserstoffatom durch ein Methyl ersetzt.

Das Codeïn stellt also einen Methylester des Morphins dar.

Diese Beziehung zwischen Morphin und Codeïn wurde 1869 von Matthiessen und Wright[1]) erkannt und von ihnen durch die folgenden Formeln ausgedrückt:

$$C_{17}H_{17}NO(OH)_2 \qquad C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_3)$$

Morphin — Codeïn.

Beide Forscher erhielten bei der Einwirkung von konzentrierter Salzsäure auf Codeïn bei 100° ein amorphes, chloriertes Produkt, das sie *Chlorocodid* nannten.

$$C_{18}H_{21}NO_3 + HCl = C_{18}H_{20}ClNO_2 + H_2O$$

Codeïn — Chlorocodid.

Erhitzt man dieses mit Wasser auf 130°, so wird das Codeïn zurückgebildet; indessen wird es durch Salzsäure bei 150° in Apomorphin und Chlormethyl gespalten.

$$C_{18}H_{20}ClNO_2 = C_{17}H_{17}NO_2 + CH_3Cl$$

Chlorocodid — Apomorphin.

Vereinigt man diese beiden letzten Gleichungen, so ersieht man, dass Salzsäure bei 150° vom Codeïn eine Methylgruppe und ein Molekül Wasser abspaltet. Das Reaktionsprodukt ist dasselbe wie dasjenige, welches bei der einfachen Wasserentziehung aus dem Morphin entsteht. Man ist also zu der Annahme berechtigt, dass das Morphin und das Codeïn sich nur dadurch voneinander unterscheiden, dass eines der Morphinhydroxyle beim Codeïn durch eine Methoxylgruppe ersetzt ist.

Die Umwandlung des Morphins in Codeïn, die 1881 von Grimaux[2]) ausgeführt wurde, bestätigte die Annahmen von Matthiessen und Wright und bewies endgiltig, dass das Codeïn der Monomethyl-

[1]) Proceedings of the Royal Society of London; Ann. Spl. 7, 364.

[2]) Compt. rend. 92, 1140, 1228; 93, 67, 217, 591.

ester des Morphins ist. Grimaux erhielt das Codeïn durch Behandlung des Morphins mit Jodmethyl in Gegenwart von Alkali:

$$\underset{\text{Morphin}}{C_{17}H_{17}NO(OH)_2} + CH_3J + KOH = KJ + H_2O + \underset{\text{Codeïn.}}{C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_3)}$$

Die Frage nach der Konstitution des Codeïns fiel von nun an mit der nach der Konstitution des Morphins zusammen.

Das zweite Sauerstoffatom des Morphins gehört einer Alkoholgruppe an, was Hesse [1]) durch seine Untersuchungen bewiesen hat.

Das dritte Sauerstoffatom verhält sich indifferent und ist nach Vongerichten [2]) wie in den Aethern zweifach mit Kohlenstoff verbunden — „Brückensauerstoffatom".

Bindungsweise des Stickstoffs im Morphin.

Der Stickstoff des Morphins steht in einem Ringe, was aus den Arbeiten von Grimaux [3]), Hesse [4]), Vongerichten [5]) und Schrötter hervorgeht; er ist dreifach an Kohlenstoff gebunden, also tertiär. Das wird bewiesen durch das

Verhalten des Morphins und Codeïns bei der erschöpfenden Methylierung [6]).

Das Morphin verbindet sich direkt nur mit einem Molekül Jodmethyl zum Salz der Ammoniumbase (Jodmethylat).

Das Methylmorphinjodmethylat (Codeïnjodmethylat) [7]) lässt sich

---

[1]) Ann. d. Chem. **222**, 203.

[2]) Ann. d. Chem. **210**, 105.

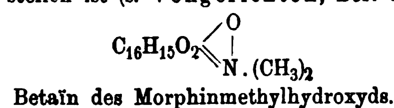
[3]) Compt. rend. **98**, 591.

[4]) Ann. d. Chem. **222**, 223.

[5]) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1484, 1279.

[6]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 182.

[7]) Die Jodmethylate und Methylhydroxyde des Morphins und Codeïns zeigen bei Einwirkung von Alkalien resp. beim Erwärmen ihrer wässerigen Lösungen an Stelle des zu erwartenden analogen Verhaltens auffallende Unterschiede. Morphinmethyljodid und Morphinmethylhydroxyd sind sehr beständig gegen Alkali, die entsprechenden Codeïnderivate dagegen werden von diesem leicht gespalten. Dieses auffallend verschiedene Verhalten der Jodmethylate und Methylhydroxyde des Morphins und Codeïns findet eine einfache Erklärung in der Annahme, dass das Morphinmethylhydroxyd in eine Reihe mit den von Peter Griess entdeckten Phenolbetaïnen zu stellen ist (s. Vongerichten, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 354).



Betaïn des Morphinmethylhydroxyds.

leicht schon durch Kochen mit Natronlauge in eine tertiäre Base verwandeln, welche von Hesse *Methylmorphimethin* genannt wurde.

$$C_{17}H_{17}O(OH)(OCH_3) = N \begin{matrix} CH_3 \\ OH \end{matrix} = H_2O + C_{17}H_{16}O(OH)(OCH_3) = N.CH_3.$$

Die Reaktion ist analog dem von A. W. Hofmann beobachteten Uebergange des Dimethylpiperidinammoniumhydroxyds in sogenanntes Dimethylpiperidin, der, wie wiederholt erwähnt, nur möglich ist unter Aufspaltung des Pyridinringes (siehe p. 144).

Daraus folgt, dass auch im Methylmorphimethin der stickstoffhaltige Ring des Morphins geöffnet ist.

Das Methylmorphimethin addiert nur noch einmal Jodmethyl unter Bildung des Jodmethylates, ist also eine tertiäre Base. Seine Konstitution wird noch des näheren erörtert werden.

Bindungsweise der Kohlenstoffatome im Morphin.

Von den 17 Kohlenstoffatomen des Morphins gehören 14 einem Phenanthrenkern an, was aus den gleich zu schildernden Spaltungsreaktionen des Morphins gefolgert werden muss. Die stickstofffreien Spaltungsprodukte sind stets Derivate des Phenanthrens.

Auch isolierten Schrötter und Vongerichten bei der Zinkstaubdestillation des Morphins, Knorr bei derjenigen des Methylmorphimethins das Phenanthren selbst.

Spaltungen des Morphins bezw. Codeïns.

Die Spaltung des Morphins und seiner Derivate in kohlenstoffarme, stickstoffhaltige Verbindungen und in kohlenstoffreiche, stickstofffreie Körper ist bis jetzt in zweierlei Art gelungen: einmal durch Einwirkung von Salzsäure [1]) oder Essigsäureanhydrid [2]) auf die Methylhydroxyde des Morphins und Codeïns oder auf Methylmorphimethin, zweitens durch Zerlegung von Ammoniumbasen der Morphingruppe unter Anwendung von Hitze oder durch Alkalien [3]).

Die stickstoffhaltigen Spaltungsprodukte des Morphins.

Die stickstoffhaltigen Spaltungsprodukte sind insbesondere von Knorr [4]) studiert worden. Er ging bei diesen Untersuchungen vom Methylmorphimethin aus.

---

[1]) Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1147.

[2]) O. Fischer u. E. Vongerichten, Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 794.

[3]) H. Schrötter u. Vongerichten, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1487.

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 181, 1113 (2081); Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1144.

Die Spaltung des Methylmorphimethins

hat so wichtige Resultate geliefert, dass „das Methylmorphimethin der Schlüssel zum Verständnis der Morphinkonstitution" geworden ist.

Bei der Spaltung des Methylmorphimethinmethylhydroxyds durch Wärme erhielt Knorr *Trimethylamin* [1]), bei der Zersetzung mit Essigsäureanhydrid *Dimethylamin* als flüchtige, basische Spaltungsprodukte [2]). Daraus folgt unzweideutig, dass von den drei Kohlenstoffatomen, welche ausserhalb des Phenanthrenkernes im Morphin anzunehmen sind, eines als Methyl an den Stickstoff gebunden ist.

Die glattere Spaltung des Methylmorphimethins durch Essigsäureanhydrid hat dann auch Anhaltspunkte gegeben über die Bindungsverhältnisse der zwei übrigen Kohlenstoffatome und des indifferenten Sauerstoffatomes des Morphinmoleküls.

Die Produkte dieser Spaltung sind:

1. Das *Acetylmethyldioxyphenanthren*, das schon von Vongerichten und O. Fischer erhalten und identifiziert worden war, dessen Konstitution wir noch eingehender besprechen werden.

2. Das β-*Methylmorphimethin* [3]). Während etwa die Hälfte des Methylmorphimethins Spaltung erleidet, wird der Rest in eine isomere Base verwandelt, welche Knorr β-Methylmorphimethin nennt, und die sich durch ihre starke Rechtsdrehung von dem gewöhnlichen (α) Methylmorphimethin unterscheidet.

α- und β-Methylmorphimethin sind also optisch isomer, aber keine optischen Antipoden.

Aus der Existenz dieser beiden isomeren Verbindungen folgt, dass das Methylmorphimethin zwei asymmetrische Kohlenstoffatome besitzt, und dass die Umwandlung des α-Methylmorphimethins in β-Methylmorphimethin z. B. der Umlagerung von d-Mannonsäure in d-Gluconsäure [4]) analog ist.

Die Wichtigkeit der beiden isomeren Methylmorphimethine rechtfertigt es, ihre Eigenschaften in nachfolgender Tabelle zusammenzustellen [5]):

[1]) Vor Knorr hatte schon Hesse die Anwesenheit von Trimethylamin unter den Spaltungsprodukten des Methylmorphimethinmethylhydroxyds beobachtet (Ann. d. Chem. **222**, 232).

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 183.

[3]) Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1145.

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 800; man vergl. auch Beckmann, Ann. d. Chem. **250**, 322.

[5]) Vergl. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1146.

	α-Methylmorphimethin	β-Methylmorphimethin
	Nadeln vom Schmp. 118,5°	bis jetzt nicht in Krystallen erhalten
in Aether	schwer löslich	leicht löslich
spezifische Drehung in 99 %igem Alkohol	$[\alpha]_D^{17} = -212$ (c = 2,13)	$[\alpha]_D^{17} = +437,3$ (c = 3,746)
Farbe der Lösung in konzentrierter Schwefelsäure	kirschrot	violett
verändert sich bei vorsichtigem Wasserzusatz in	blaurot dann kirschrot	blau dann grün
tödliche Dosis: beim Frosch beim Kaninchen	0,03 bis 0,05 g 0,5 bis 1 g	0,06 bis 0,1 g 2 g
Hydrochlorat	in Wasser schwer lösliche Nadeln. Schmp. 103—104°	in Wasser leicht löslich
Tartrat	in Alkohol schwer löslich Schmp. 165°	in Alkohol leicht löslich
Jodmethylat	Schmp. 245°, derbe Krystalle, ziemlich leicht löslich in Alkohol, leicht löslich in heissem Wasser, die Lösung trübt sich beim Abkühlen erst ölig	Schmp. 297°, Nadeln, sehr schwer löslich in Alkohol, schwer löslich in heissem Wasser, kommt beim Abkühlen sofort in Nadeln
spezifische Drehung des Jodmethylates in 99 %igem Alkohol	$[\alpha]_D^{17} = -94,56$ (c = 1,4)	$[\alpha]_D^{17} = +227,45$ (c = 1,248)
Acetylderivat	Schmp. 66°, schwer löslich in eiskaltem Aether $[\alpha]_D^{17} = -96,3$ (c = 2,698)	zeigt keine Neigung zu krystallisieren, leicht löslich in Aether $[\alpha]_D^{17} = +413,9$ (c = 0,798)
Jodmethylat der Acethylverbindung	Schmp. 207°, krystallisiert aus heissem Wasser in langen perlmutterglänzenden Blättchen $[\alpha]_D^{17} = -73,87$ (c = 0,586)	amorph $[\alpha]_D^{17} = +257,6$ (c = 0,59)

3. Das *Oxäthyldimethylamin.*

Die Isolierung des Oxäthyldimethylamins liess schliessen, dass im Methylmorphimethin die Bindung zwischen dem Phenanthrenderivat und dem Oxäthyldimethylamin durch den Sauerstoff des letzteren vermittelt sei. Somit ist, wie schon erwähnt, das dritte Sauerstoffatom im Morphin ätherartig gebunden.

Die Konstitution des Methylmorphimethins und die beschriebenen Spaltungen lassen sich also durch folgendes Schema zum Ausdruck bringen:

$$\left.\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}\right\}C_{14}H_8\left\{\begin{matrix}-H\\-O-CH_2\\ \quad\;\; |\\ N-CH_2\\ \diagup\;\diagdown\\ CH_3\;\;CH_3\end{matrix}\right. \xrightarrow[\text{anhydrid}]{\text{gasf. HCl oder Essigsäure-}} \begin{matrix}HO\,.\,CH_2\,.\,CH_2\,.\,N{<}^{CH_3}_{CH_3}\\ \text{Oxäthyldimethylamin}\\ \left.\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}\right\}C_{14}H_8\end{matrix}$$

Methylmorphimethin Methyldioxyphenanthren.

Auf Grund der bisher geschilderten experimentellen Ergebnisse stellte nun Knorr für das Morphin als wahrscheinlich die Formel auf[1]:

$$\begin{matrix}HO\\HO\end{matrix}{>}C_{14}H_{10}\left\langle\begin{matrix} & O & \\ & & CH_2\\ & & |\\ & & CH_2\\ & N & \\ & CH_3 & \end{matrix}\right.$$

Nach derselben wäre das Morphin das Derivat eines tetrahydrierten Dioxyphenanthrens, an welches sich der Morpholin genannte Ringkomplex

$$\begin{matrix} & O & \\ CH_2 & & CH_2\\ | & & |\\ CH_2 & & CH_2\\ & N & \\ & H & \end{matrix}$$

Morpholin

angeschlossen hat.

Das eingehende Studium des Morpholins und seiner Derivate, sowie dasjenige der stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 1117.

hat jedoch ergeben, dass diese ursprünglich von Knorr aufgestellte Morphinformel in manchen Punkten zu modifizieren ist.

Wir lassen deshalb zunächst die Besprechung der stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins und diejenige der Morpholine folgen.

Die stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins[1]).

Die eingehende Untersuchung derselben ist erst in allerjüngster Zeit durch E. Vongerichten durchgeführt worden.

Wie bereits erwähnt, ist die Spaltung des Morphins und seiner Derivate bis jetzt in zweierlei Art gelungen: einmal durch Einwirkung von Salzsäure oder Essigsäureanhydrid auf die Methylhydroxyde des Morphins und Codeïns oder auf Methylmorphimethin, zweitens durch Zerlegung von Ammoniumbasen der Morphingruppe unter Anwendung von Hitze oder durch Alkalien. Die stickstofffreien Produkte der Spaltung sind in beiden Fällen Derivate des Phenanthrens.

Die Stammsubstanz der ersten Gruppe von Spaltungsprodukten ist ein Dioxyphenanthren von der Zusammensetzung $C_{14}H_8(OH)_2$, für welches Vongerichten den Namen **Morphol**[2]) eingeführt hat.

Das der zweiten Gruppe von stickstofffreien Spaltungskörpern zu Grunde liegende Phenol unterscheidet sich von dem *Morphol* durch einen Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen. Es hat den Namen **Morphenol** erhalten.

Morphol $C_{14}H_8(OH)_2$.

Der Monomethyläther des Morphols, $C_{14}H_8(OH)(OCH_3)$, lässt sich in Form seines Acetylderivates durch Erhitzen des Methylmorphimethins mit Essigsäureanhydrid erhalten[3]). Die Spaltung verläuft im Sinne der Gleichung

$$\underset{\text{Methylmorphimethin}}{CH_3O.C_{14}H_9{<}{}^{OH}_{O.C_2H_4.N(CH_3)_2}} + 2\,{}^{CH_3-CO}_{CH_3-CO}{>}O =$$

$$\underset{\substack{\text{Acetylmethyldioxyphenanthren}\\ = \text{Acetylmethylmorphol}}}{CH_3O.C_{14}H_8.O.COCH_3} + \underset{\text{Acetyldimethyloxäthylamin}}{CH_3.CO.O.C_2H_4.N(CH_3)_2} +$$

$$2CH_3COOH.$$

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1487 u. 2179; **19**, 794; **27**, 1147; **29**, 67, **30**, 2439; **31**, 2924, 2938 u. 3198; **32**, 1521.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2439.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 794; **22**, 1114.



Die Zugehörigkeit des Morphols zum Phenanthren folgt zunächst daraus, dass sich das Acetylmethylmorphol durch Behandlung mit Chromsäure in Eisessiglösung zu einem Chinon oxydieren lässt, welches sämtliche Reaktionen eines Phenanthrenchinons gibt.

$$\underset{\text{Acetylmethylmorphol}}{CH_3O.C_{14}H_8.O.COCH_3} \longrightarrow \underset{\text{Acetylmethylmorpholchinon.}}{CH_3O.C_{14}H_6O_2.O.COCH_3}$$

Durch diese Oxydation des Acetylmethylmorphols war auch die Zugehörigkeit des Morphins zum Phenanthren endgiltig sicher erwiesen. Zwar geben, wie bereits erwähnt, das Methylmorphimethin und auch das Morphin selbst bei der Destillation mit Zinkstaub Phenanthren. Aber diese Reaktion liess die Frage nicht unberechtigt erscheinen, ob sich nicht vielleicht das Phenanthren erst aus anderen, zunächst entstehenden Spaltungsprodukten des Morphins bei der nötigen hohen Temperatur als sekundäres Produkt gebildet habe. In solchem Falle wäre der Nachweis dieses Kohlenwasserstoffes für die Untersuchung über die Konstitution des Morphins natürlich ohne wesentliche Bedeutung gewesen, und es war deshalb erwünscht, dass das Morphin bezw. Derivate desselben durch eine weitere, unter normaleren Verhältnissen verlaufende Reaktion auf Phenanthren zurückgeführt wurden.

Eine weitere wichtige Schlussfolgerung, die sich aus der Oxydation des Acetylmethylmorphols zu Acetylmethylmorpholchinon ziehen liess, war die, dass keines der beiden Hydroxyle des Morphols an einem der mittelständigen Kohlenstoffatome (Brückenkohlenstoffatome) des Phenanthrenkerns stehe. Die Hydroxyle hätten sonst bei der Oxydation zum Chinon zum Verschwinden kommen müssen. Sie könnten nun entweder auf die beiden anderen Ringe verteilt sein oder beide zusammen an einem Ringe haften.

Die letztere Annahme hat sich als die richtige erwiesen. Denn das Acetylmethylmorpholchinon, auch das Morpholchinon, gibt bei weiterer Oxydation Phtalsäure.

Somit haften im Morphol, also auch im Morphin, die beiden Hydroxylgruppen in einem und demselben Benzolkern.

Damit in Uebereinstimmung steht auch die von Barth und Weidel[1]) beobachtete Bildung von Protocatechusäure

$$[(OH)_2[3,4]C_6H_3[1]CO_2H]$$

[1]) Wien. Monatsh. 4, 700.

beim Schmelzen von Morphin mit Aetzkali. Es mag dabei das Brückensauerstoffatom des Morphins Veranlassung zum Entstehen des zweiten Phenolhydroxyls bieten. Dieselbe Thatsache schliesst aber auch unter den nunmehr noch möglichen sechs isomeren Dioxyphenanthrenformeln für Morphol drei mit nicht orthoständigen Hydroxylen aus.

Ein schwerer wiegender Beweis aber für die Orthostellung der beiden Morpholhydroxyle und damit natürlich auch deren Stellung an einem Ringe liegt in dem Umstand, dass Morpholchinon ein polygenetischer Farbstoff ist und mit intensiver Farbe auf die gebeizte Faser aufzieht, im Gegensatz zu seinem Monomethyläther, der nicht auf Beizen zieht [1]). Von einem Beizenfarbstoff aber wird im allgemeinen Orthostellung zweier auxochromer Gruppen vorausgesetzt. Indessen braucht man hier nur die Analogie zwischen Oxyphenanthrenchinonen und Oxyanthrachinonen, der Aehnlichkeit der Chromophore halber, CO und CO.CO, heranzuziehen. Bekanntlich haben zuerst C. Liebermann und v. Kostanecki [2]) auf das Vorhandensein der sogenannten „Alizarinstellung" als Bedingung der Eigenschaft der Oxyanthrachinone, auf Beizen zu ziehen, aufmerksam gemacht. Nun verhalten sich bezüglich ihrer Färbeeigenschaften Morpholchinon und sein Methyläther durchaus analog dem Alizarin und dessen Methyläther. Da nun weiter C. Liebermann die Beobachtung gemacht hat, dass bei den Oxyanthrachinonen nicht allein die Orthostellung der Hydroxyle, sondern auch die grösste Nähe der auxochromen Gruppen am Chromophor Bedingung beizenfärbender Eigenschaften ist, so kommt dem Morphol nach diesen und aus noch zu gebenden Erörterungen folgende Formel zu:

—OH

OH

Morphol.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 1522.

[2]) Ann. d. Chem. **240**, 245.

Morphenol $C_{14}H_7O.OH$.

Der *Methyläther des Morphenols* entsteht in geringer Menge beim Zerlegen des α-Methylmorphimethinmethylhydroxydes durch Erhitzen auf dem Wasserbade; das Methylhydroxyd des β-Methylmorphimethins dagegen liefert eine bessere Ausbeute.

Die Bildungsgleichung für den Morphenolmethyläther hat Vongerichten wie folgt formuliert[1]):

$$C_{14}H_9(OH)(OCH_3).O.C_2H_4.N(CH_3)_3OH =$$
Methylmorphimethinmethylhydroxyd

$$C_{14}H_7O(OCH_3) + 2H_2O + C_2H_4 + N(CH_3)_3$$
Morphenolmethyläther — Aethylen.

Diese Gleichung basiert auf dem Nachweis des Aethylens als Aethylenbromid.

Der Nachweis einer Methoxylgruppe in dem Morphenolmethyläther ist durch Erhitzen seines Bromderivates, des *Brommorphenolmethyläthers*, mit Jodwasserstoffsäure gelungen[2]). Dabei wird aber auch gleichzeitig Brom durch Wasserstoff ersetzt, und man erhält das einfachste Glied der Reihe, das Morphenol

$$C_{14}H_6BrO.OCH_3 \longrightarrow C_{14}H_7O.OH$$
Brommorphenolmethyläther — Morphenol.

Das Morphenol leitet sich ebenfalls vom Phenanthren ab, denn es geht beim Erhitzen mit Zinkstaub glatt in diesen Kohlenwasserstoff über.

Da weiter Morphenol durch Einwirkung reduzierender Mittel in Morphol übergeht:

$$C_{14}H_7O.OH + H_2 = C_{14}H_8(OH)_2,$$

so war mit der Aufklärung der Stellung der beiden Hydroxyle im Morphol auch im wesentlichen die Konstitution des Morphenols bestimmt.

Ist die im Vorstehenden gegebene Morpholformel richtig, so lässt sich der Uebergang von Morphenol in Morphol in folgender Weise ausdrücken:

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 67.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2441.

I.

C_6H_4 — C_2H — O — OH + $\dot{H}$ H = C_6H_4 — C_2H_2 — OH — OH

Morphenol Morphol.

In der That erscheint Formel I für Morphenol als die einzig annehmbare.

Einer diphenylenoxydartigen Formel

O C_6H_3 CH ‖ CH C_6H_3

widerspricht die Leichtigkeit, mit welcher Morphenol zu Phenanthren reduziert wird, und ferner die Schwierigkeit, bei der Oxydation des Morphenols zu Chinonen zu gelangen, welche dem Phenanthrenchinon entsprechen.

Es bleibt daher nur die Erwägung zwischen zwei Formeln übrig, in denen der Kernsauerstoff des Morphenols mit der einen Valenz an einem der beiden mittelständigen C-Atome sitzt, mit der anderen aber entweder wie in Formel I angegeben oder an einem Kohlenstoffatom haftet, das den mittelständigen C-Atomen in p-Stellung gegenübersteht:

II.

C_6H_4 — C_2H — OH — O

Nach Formel II stände das Morphenol in gewisser Beziehung zu den aromatischen Oxyden, die Zincke[1]) und K. Auwers[2]) kennen

[1]) Journ. prakt. Chem. [2] **56**, 157.

[2]) Ann. d. Chem. **301**, 203; **303**, 76. Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 17.

gelehrt haben. Aber das Morphenol hat nichts gemein mit der grossen Reaktionsfähigkeit dieser Körper. Es wird nur schwer zu Morphol reduziert und scheint gegen Essigsäureanhydrid ganz unempfindlich zu sein.

So gelangt man ziemlich unabhängig von den beim Morphol gemachten Beobachtungen zu einer Formel für Morphenol, welche mit der oben als I bezeichneten identisch ist und in Uebereinstimmung steht mit der vorstehend entwickelten Morpholformel.

An welchem der beiden mittelständigen C-Atome das Kernsauerstoffatom des Morphenols mit einer Valenz haftet, ist noch unentschieden, so dass also für das Morphenol die beiden folgenden Formeln in Betracht kommen:

CH
C
O
OH

← Morphenol →

C
CH
O
OH

Die Morpholine.

Es ist bereits erwähnt, dass **Knorr** als Muttersubstanz des Morphins eine Morpholin genannte Base von der Konstitution

O
H_2C 4 3 CH_2
H_2C 5 2 CH_2
1
NH

aufgefasst hat [1]).

Zur Kontrolle dieser seiner Auffassung sind von **Knorr** das Morpholin und zahlreiche Abkömmlinge desselben synthetisch gewonnen

[1]) Die Stellung der substituierenden Reste in den Morpholinderivaten bezeichnet man in obenstehender Weise mit den Zahlen 1 bis 5.

und eingehend bearbeitet worden [1]). Insbesondere hat er mit solchen Derivaten interessante Spaltungen durchgeführt, die als wesentliche Beiträge zur Konstitutionsfrage des Morphins angesehen werden müssen.

Aus diesem Grunde und weil eine Zusammenstellung der einzelnen Beobachtungen über Morpholine, welche in verschiedenen Abhandlungen zerstreut sind, in der chemischen Litteratur noch nicht vorliegt, dürfte ein zusammenfassender Rückblick auf die wichtigsten chemischen Thatsachen in diesem erst neuerdings erschlossenen Gebiete angezeigt und für manchen willkommen sein.

Eine

allgemeine Methode zur Darstellung von Morpholinbasen

besteht in der Wasserabspaltung aus Diäthanolaminen durch Erhitzen derselben mit starker Schwefelsäure. Die Diäthanolamine werden neuerdings hergestellt durch Kondensation von Aethylenoxyd mit Aminen [2]).

So zum Beispiel ist die Synthese des *Morpholins* aus der nachfolgenden Formulierung ersichtlich

$$\underset{\text{Aethylenoxyd}}{\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{matrix}\!\!>\!O} \xrightarrow{NH_3} \underset{\text{Diäthanolamin}^{3})}{HN\!\begin{matrix} <CH_2-CH_2-OH \\ \qquad\qquad OH \\ <CH_2-CH_2 \end{matrix}} \xrightarrow[H_2SO_4]{\text{Erhitzen mit}} \underset{\text{Morpholin.}}{NH\!<\!\begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix}\!>\!O}$$

Die Methode kann nach zwei Richtungen hin variiert werden und erschliesst deshalb eine grosse Anzahl von Hydraminen und Morpholinen.

Einerseits kann das Ammoniak durch die verschiedensten monosubstituierten Ammoniake $R-NH_2$ ersetzt werden und man erhält dann am Stickstoff substituierte Morpholinbasen.

Andererseits lassen sich, wie aus nachfolgendem ersichtlich werden wird, statt des Aethylenoxyds analog konstituierte Verbindungen $\begin{matrix} R-CH \\ | \\ R-CH \end{matrix}\!\!>\!O$ aliphatischer oder alicyklischer Natur in Ver-

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2081; **30**, 918, D. R. P. Nr. 95854 vom 30. März 1897: „Verfahren zur direkten Darstellung von Morpholinen aus Dioxäthylaminen“; Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 732, 736, 742. Ann. d. Chem. **301**, 1; **307**, 171.

[2]) Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 909, 915, 918. Knorr u. Matthes, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1969. Knorr u. Schmidt, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1070.

[3]) Neben dem Diäthanolamin entstehen bei dieser Kondensation auch Aethanolamin $H_2N-CH_2-CH_2-OH$ und Triäthanolamin $N(CH_2-CH_2-OH)_3$.

wendung ziehen. Gerade durch die Modifizierung in letzterem Sinne ist es Knorr gelungen, Morpholinbasen zu erhalten, welche dem Morphin in Konstitution und Eigenschaften recht nahe kommen.

Nach einer anderen Methode sind vor kurzem Morpholinderivate von R. Störmer[1]) erhalten worden.

Bei der Reduktion des o-Nitrophenacetols mit Zinn und Salzsäure in siedender alkoholischer Lösung tritt Ringschluss ein und es entsteht ein am Kohlenstoff methyliertes Derivat des von Knorr[2]) erhaltenen Phenmorpholins neben anderen Produkten.

O — CH_2 — $CO.CH_3$ — NO_2 ⟶ O — CH_2 — $CH.CH_3$ — NH

o-Nitrophenacetol 2-Methylphenmorpholin.

In analoger Weise entsteht aus dem α-Nitro-β-Naphtacetol ein Methylnaphtomorpholin.

O — CH_2 — $CO.CH_3$ — NO_2 ⟶ O — CH_2 — $CH.CH_3$ — NH

α-Nitro-β-Naphtacetol 2-Methylnaphtomorpholin.

Von dem Charakter des Morpholins, der Stammsubstanz der Morpholine, erscheint besonders bemerkenswert die ausserordentlich grosse Uebereinstimmung seiner Eigenschaften mit denen des ähnlich gebauten Piperidins.

---

[1]) R. Störmer u. H. Brockerhof, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1631. R. Störmer u. M. Franke, l. c. **31**, 752. D. R. P. Nr. 97242 vom 7. Juli 1897. Farbwerke vorm. Meister, Lucius u. Brüning, Höchst a/M.: „Verfahren zur Darstellung eines Methylphenmorpholins".

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2085.

$$\begin{array}{ccc} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array} \qquad \begin{array}{ccc} & O & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array}$$

Piperidin Morpholin.

Es erweist sich, ähnlich dem Piperidin, als sehr beständig gegen Wasser, Säuren und Basen, selbst bei hohen Temperaturen.

Manche Morpholinderivate, wie z. B. das Nitrosomorpholin

$$\begin{array}{ccc} & O & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH_2 \\ & N & \\ & | & \\ & N{=}O & \end{array}$$

zeigen sich den entsprechenden Piperidinderivaten in gewissen Eigenschaften (Geruch, Farbe, Löslichkeit) so überraschend ähnlich, dass sie bei flüchtiger Betrachtung leicht mit diesen verwechselt werden können.

Das Morpholin ist eine farblose, leicht bewegliche, sehr hygroskopische Flüssigkeit, von ammoniakalischem, piperidinähnlichem Geruch und stark alkalischer Reaktion. Es ist eine starke, einsäuerige Base. Die wässerige Lösung wirkt auf die Epidermis wie Kalilauge. Selbst verdünnte wässerige Lösungen greifen Glas bei höherer Temperatur stark an. Das Morpholin zieht begierig Wasser und Kohlensäure aus der Luft an, seine Dämpfe rauchen an feuchter Luft.

Die bis jetzt dargestellten, am Stickstoff substituierten Morpholine und deren Eigenschaften sind aus nachfolgender Zusammenstellung (p. 179) ersichtlich.

Die grosse Aehnlichkeit von Morpholin und Piperidin tritt auch deutlich zu Tage bei der

Zerlegung des Morpholins durch erschöpfende Methylierung[1].

Das Methylmorpholinmethylhydroxyd erleidet beim Erhitzen die analoge Zersetzung wie das Methylpiperidinmethylhydroxyd. Der

---

[1]) Knorr u. Matthes, Ber. d. d. chem. Ges. 32, 736.

Name	Schmp.	Sdp.	Litteratur
Morpholin	—	128–130°	Knorr, Ann. d. Chem. **301**, 2.
1-Methylmorpholin . . .	—	115—116°	l. c. p. 11; Matthes, Dissert. Jena 1898.
1-Aethylmorpholin . . .	—	138—139°	l. c. p. 14; W. Schmidt, Dissert. Jena 1898.
1-Oxäthylmorpholin . .	—	227°	l. c. p. 9.
1-Phenylmorpholin . . .	53°	270°	Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2094.
1-Nitrosomorpholin . . .	29°	224°	Knorr, Ann. d. Chem. **301**, 6.
1-Benzoylmorpholin . .	74—75°	—	l. c. p. 7.
Morpholinurethan . . .	—	220—221°	l. c. p. 8.
Morpholylharnstoff . . .	—	110–113°	l. c. p. 8.

Morpholinring wird gesprengt und es entsteht hauptsächlich [1]) der Vinyläther des Dimethyläthanolamins nach dem Schema:

O; H_2C CH_2; H_2C CH_2; N; CH_3 CH_3 OH ⟶ O; H_2C CH; H_2C CH_2; N; CH_3 CH_3

Führt man dieses Spaltungsprodukt in das Jodmethylat über, verwandelt dieses durch aufgeschlämmtes Silberoxyd in die Ammoniumbase und unterwirft die Lösung dieser Base der Destillation, so müsste neben Trimethylamin als dem Piperylen entsprechendes Produkt der Divinyläther

$$CH_2 : CH . O . CH : CH_2$$

entstehen. Es bildet sich aber ein festes Polymerisationsprodukt desselben, welches dann in der Hitze weiter unter Abgabe von Acethylengas zerfällt.

Die Aufspaltung des Morpholins durch erschöpfende Methylierung lässt sich also durch folgende Formelreihe illustrieren:

---

[1]) Als Nebenprodukte treten dabei Aldehyd und Dimethyläthanolamin auf.

Morpholin → Methylmorpholin → Methylmorpholinmethylhydroxyd

Dimethyläthanolaminvinyläther → Dimethyläthanolaminvinyläthermethylhydroxyd → $N(CH_3)_3$

$(\ldots)_x$ → $CH:CH$, H_2O

Die Phenmorpholine[1].

Die Phenmorpholine können nach der Knorrschen Methode aus den entsprechenden Oxäthylaminen erhalten werden[2].

So liefert

Oxäthyl-o-Amidophenol das Phenmorpholin (Sdp. 268°)

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2085, 2096; **32**, 732.

[2]) Nach der Methode von Störmer entstehen C-substituierte Phenmorpholine.

Methyloxäthyl-o-Anisidin — 1-Methylphenmorpholin (Sdp. 261°).

Durch Angliederung des nicht hydrierten Benzolkernes an den Morpholinkern wird der chemische Charakter der Morpholine sehr geändert. Die Phenmorpholine verhalten sich wie sekundäre, fettaromatische Amine (alkylierte Aniline), gleichen also den Tetrahydrochinolinen.

So hat die Untersuchung des Phenmorpholins ergeben, dass dasselbe im chemischen Verhalten mit dem Tetrahydrochinolin grosse Verwandtschaft zeigt, wie das bei der ähnlichen Konstitution beider Basen zu erwarten war.

Phenmorpholin — Tetrahydrochinolin.

Das Methylphenmorpholin gleicht sehr dem Methyltetrahydrochinolin oder Kaïrolin.

Dass die Phenmorpholine die ausgesprochene Natur aromatischer Basen besitzen, zeigt sich deutlich [1]) beim Vergleich von

Methylanisidin mit Phenmorpholin

und von

[1]) S. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. 32, 732.

O, CH_3, CH_3, $N.CH_3$
o-Dimethylanisidin [1])

mit

O, CH_2, CH_2, $N.CH_3$
Methylphenmorpholin.

Nur bei der erschöpfenden Methylierung zeigt das Methylphenmorpholin ein anderes Verhalten als o-Dimethylanisidin und Methyltetrahydrochinolin.

Nach Peter Griess zerfällt das Methylhydroxyd des o-Dimethylanisols in der Wärme in Methylalkohol und Dimethylanisol.

In analoger Weise spaltet sich nach der Angabe von Königs und Feer das Dimethyltetrahydrochinoliniumhydroxyd bei 150° unter Rückbildung von Kaïrolin [2]).

Das Dimethylphenmorpholiniumjodid dagegen wird durch kochende Natronlauge leicht unter Abspaltung von Jodwasserstoff und Aufsprengung des Morpholinringes in den Vinyläther des Dimethyl-o-amidophenols verwandelt [3]).

O, CH_2, CH_2, N.J, CH_3 CH_3 $\xrightarrow{-HJ}$ O, $CH:CH_2$, N, CH_3 CH_3

Das Kaïrolinjodmethylat wird bei der Behandlung mit kochender Natronlauge lediglich unter Bildung von Kaïrolin, also ohne Aufsprengung des Ringes, angegriffen, das Jodmethylat des o-Dimethylanisidins erweist sich sehr widerstandsfähig gegen kochende Natronlauge.

Der Vinyläther des Dimethyl-o-amidophenols ist, seiner Konstitution entsprechend, dem Dimethyl-o-anisidin und Methylphenmorpholin im chemischen Verhalten recht ähnlich.

Aus den vorstehenden Erörterungen ist ersichtlich, dass sowohl

---

[1]) P. Griess, Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 650. Mühlhäuser, Ann. d. Chem. **207**, 249.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 2393.

[3]) Knorr, l. c. **32**, 734.

Morpholin als auch Phenmorpholin in der That die dem Uebergang von Codeïn in Methylmorphimethin entsprechende Ringsprengung erleiden.

Die Naphtalanmorpholine[1]).

Als Naphtalanmorpholin bezeichnet Knorr eine Base der Formel,

CH CH2 O
C CH
HC CH2
HC CH2
C CH
CH CH2 NH

welche den Morpholinring mit dem Tetrahydronaphtalinkern kombiniert enthält.

Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung des Naphtalanmorpholins und seiner Derivate diente das von Bamberger und Lodter[2]) beschriebene Tetrahydronaphtylenoxyd, ein alicyklisches Analogon des Aethylenoxydes.

Durch Kombination dieses Oxydes mit primären oder sekundären Hydraminen lassen sich basische δ-Glykole gewinnen, welche beim Erhitzen mit mässig verdünnter Schwefelsäure in ihre inneren Anhydride, die Naphtalanmorpholine, verwandelt werden können.

Die Darstellung des Naphtalanmorpholins, zum Beispiel aus dem Naphtalin, durchläuft demnach folgende Phasen:

Naphtalin —H→ Dihydronaphtalin (CH2, CH, CH, CH2) —HOCl→

Tetrahydronaphtylenchlorhydrin (CH2, CH.OH, CH.Cl, CH2) —NaOH→ Tetrahydronaphtylenoxyd (CH2, CH>O, CH, CH2) —$NH_2-CH_2-CH_2-OH$→

[1]) Ann. d. Chem. 307, 171; Ber. d. d. chem. Ges. 32, 743.
[2]) Ann. d. Chem. 288, 89.

Oxäthylamidotetrahydro-β-Naphtol $\xrightarrow{H_2SO_4}$ Naphtalanmorpholin.

Die Naphtalanmorpholine sind alkaloidähnliche Basen, welche sich von den Phenmorpholinen vorteilhaft durch ihren stark basischen Charakter und ihre geringere Empfindlichkeit gegen Oxydationsmittel unterscheiden.

Während, wie erwähnt, die Phenmorpholine noch den Charakter der alkylierten Aniline tragen, sind die Naphtalanmorpholine ihrem chemischen Verhalten nach aliphatische Amine.

Unter den bis jetzt synthetisch gewonnenen Morpholinbasen stehen die Naphtalanmorpholine in ihrem Verhalten dem Morphin und Codeïn am nächsten.

Die bis jetzt dargestellten Naphtalanmorpholine[1]) und deren Eigenschaften sind aus nachfolgender Zusammenstellung ersichtlich:

Name	Schmp.	Sdp.	Litteratur
Naphtalanmorpholin . . .	62—63°	312° bei 754 mm	Ann. d. Chem. 307, 173
1-Nitrosonaphtalanmorpholin	161°	—	„ „ „ „ 176
1-Benzoylnaphtalanmorpholin	194°	—	„ „ „ „ 177
1-Oxäthylnaphtalanmorpholin	105—108°	300° bei 160 mm	„ „ „ „ 177 ff.
1-Methylnaphtalanmorpholin	57—58°	317° bei 752 mm	„ „ „ „ 181
1-Aethylnaphtalanmorpholin	—	322° bei 755 mm	„ „ „ „ 186

[1]) Die Stellung der Substituenten im Naphtalanmorpholin wird nach folgendem Schema bezeichnet:

Aus den Oxäthylderivaten des Amidocamphers resp. Methylamidocamphers sind durch intramolekulare Wasserabspaltung Morpholinbasen dargestellt und als *Camphenmorpholine* bezeichnet worden (Duden, Ann. d. Chem. 307, 187). Da

Die Analogie in der Konstitution des Naphtalanmorpholins und jener Morphinformel, welche Knorr ursprünglich aufgestellt hat,

OH
CH O
CH
$(C_{10}H_5OH)$ CH_2
CH_2 •
CH
CH_2 N
CH_3

ist leicht ersichtlich.

Besonders wichtig als Beitrag zur Konstitutionsfrage des Morphins ist die interessante Thatsache, dass das Naphtalanmorpholin durch erschöpfende Methylierung in ähnlicher Weise aufgespalten werden kann, wie Morphin und Codeïn.

Der Abbau des Naphtalanmorpholins durch erschöpfende Methylierung[1])

gestaltet sich folgendermassen:

Durch Behandlung mit Jodmethyl lässt sich das sekundäre Naphtalanmorpholin leicht in das Jodmethylat einer tertiären Base, des 1-Methylnaphtalanmorpholins, überführen.

Dieses Jodmethylat des 1-Methylnaphtalanmorpholins kann spielend leicht stufenweise im Sinne des nachfolgenden Schemas aufgespalten werden und zerfällt schliesslich in Naphtalin und Aethanoldimethylamin, ebenso wie sich das Codeïn in Methyldioxyphenanthren und Aethanoldimethylamin spaltet.

CH_2 O
CH
CH_2 NaOH →
CH_2
CH
CH_2 N
J CH_3 CH_3

Methylnaphtalanmorpholinjodmethylat

dieselben für die Konstitutionsfrage des Morphins keinerlei Bedeutung haben und auch keine schätzbare physiologische Wirkung besitzen, sind sie hier nicht weiter zu erörtern.

[1]) Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 742; Ann. d. Chem. **307**, 184.

CH_2 — CH — CH . O . CH_2 . CH_2 . $N(CH_3)_2$ — CH — CH — CH

Dihydro-β-Naphtoläther des Dimethyläthanolamins

$\xrightarrow{\text{Säuren}}$ { HO . CH_2 . CH_2 . N . $(CH_3)_2$
Oxäthyldimethylamin

Naphtalin }

Diese Formelreihe ist, wie leicht einzusehen, dem Schema der Codeïnspaltung vollkommen analog.

$\left.\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix}\right\} C_{14}H_8 \left\{ \begin{matrix} -H \\ -O-CH_2 \\ -N-CH_2 \\ J\ \ CH_3\ \ CH_3 \\ -H \end{matrix} \right.$ $\xrightarrow{NaOH}$ $\left.\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix}\right\} C_{14}H_8 \left\{ \begin{matrix} -H \\ -O-CH_2 \\ N-CH_2 \\ HC_3\ \ CH_3 \end{matrix} \right.$

Codeïnjodmethylat — Methylmorphimethin

$\xrightarrow{\text{gasf. Salzsäure oder Essigsäureanhydrid}}$ { HO . CH_2 . CH_2 . $N<^{CH_3}_{CH_3}$
Oxäthyldimethylamin

$\left.\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix}\right\} C_{14}H_8$
Methyldioxyphenanthren }

Diese Analogie beweist die Richtigkeit der Annahme, dass im Morphin der zweiwertige Rest des Methylaminoäthanols

$$CH_3-\overset{|}{N}-CH_2-CH_2-\overset{|}{O}$$

einem tetrahydrierten Dioxyphenanthren eingefügt ist.

Das Morphin könnte dementsprechend als ein Dioxyphenanthranmorpholin bezeichnet werden. Interessanter aber als die Aehnlichkeit dürfte die Verschiedenheit sein, welche sich bei der Spaltung des Methylnaphtalanmorpholinjodmethylates und des Codeïn-

jodmethylates bezüglich der Leichtigkeit des Reaktionsverlaufes gezeigt hat.

Die Hofmannsche Aufspaltung beider Jodmethylate erfolgt zwar fast mit gleicher Leichtigkeit. Anders dagegen verhält es sich mit der zweiten Spaltungsreaktion, dem Zerfall der dihydrierten Systeme in die aromatischen Kerne und die Hydramine.

Während die Spaltung des Methylmorphimethins erhebliche Schwierigkeiten darbietet und nur durch Erhitzen der Base mit Essigsäureanhydrid oder mit gasförmiger, trockener Salzsäure in befriedigender Weise bewirkt werden konnte, zerfällt der Dihydro-β-naphtoläther des Dimethyläthanolamins ausserordentlich leicht, so schon momentan beim Uebergiessen mit 1%iger Salzsäure, in Naphtalin und das Hydramin. Die Unbeständigkeit dieser Verbindung illustriert in ausgezeichneter Weise die bekannte Neigung dihydrierter aromatischer Systeme, in die echt aromatischen, d. h. wasserstoffärmsten Systeme überzugehen.

Die Konstitution des Morphins.

Aus dem bis jetzt vorliegenden thatsächlichen, im Vorstehenden erörterten Material dürften zur Aufstellung einer rationellen Formel für das Morphin (und seinen Methylester Codeïn) folgende Punkte als besonders wichtig hervorzuheben sein:

1. Das Morphin ist eine tertiäre Base.
2. Das Morphin enthält ein Methyl am Stickstoff gebunden.
3. Im Methylmorphimethin sind zwei Methyle am Stickstoff gebunden. Man kann sich daher die Umwandlung des Codeïns in das Methylmorphimethin nur so vorstellen, dass dabei ein ringförmiger Komplex, der den Morphinstickstoff als Glied enthält, geöffnet wird.
4. Das Methylmorphimethin wird durch Essigsäureanhydrid in β-Oxäthyldimethylamin und ein Phenanthrenderivat zerlegt.

   Die Bindung beider Komplexe muss eine ätherartige sein. Sie kann nur durch das Sauerstoffatom des Oxyäthyldimethylamins vermittelt werden.
5. Das Morphin enthält ein Phenolhydroxyl, ein Alkoholhydroxyl und ein indifferentes, ätherartig gebundenes Sauerstoffatom.
6. Das Morphin ist das Derivat eines Tetrahydrophenanthrens.
7. Das Methylmorphimethin ist ein Dihydrophenanthrenderivat.
8. Wäre das Methylmorphimethin, wie ursprünglich angenommen, das Derivat eines Orthodihydrophenanthrens, so müsste es sich mit ähnlicher Leichtigkeit spalten lassen, wie der Dihydro-β-naphtoläther

des Dimethyläthanolamins. Die relative Schwierigkeit der Spaltung des Methylmorphimethins in Hydramin und Phenanthrenderivat spricht also gegen die Annahme eines Orthodihydrophenanthrens.

9. Das Methylmorphimethin enthält zwei [1]) asymmetrische Kohlenstoffatome. Dieselben lassen sich nur durch das Vorhandensein der Gruppen

$$>CH.OH \text{ und } >CH.O.(CH_2)_2.N(CH_3)_2$$

erklären. Man ist demnach zu der Annahme gezwungen, dass das Methylmorphimethin sich von einem Paradihydrophenanthren ableitet, und dass sowohl das Alkoholhydroxyl als auch das indifferente Sauerstoffatom am dihydrierten Benzolkern stehen.

10. Aus den Untersuchungen von Vongerichten über die stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins, insbesondere aus der Oxydation des Morphols zu Phtalsäure folgt, dass auch das Methoxyl des Methylmorphimethins (Phenolhydroxyl des Morphins) am dihydrierten Benzolkern haftet. Somit stehen die drei Sauerstoffatome des Methylmorphimethins an einem dihydrierten Benzolkern.

11. Codeïn und Morphin sind, wie erwähnt, Tetrahydroderivate des Phenanthrens und können die vier Wasserstoffatome, welche die Hydrierung bedingen, nicht in einem und demselben Benzolkern tragen, was ohne weiteres aus Vorstehendem folgt.

Die Abspaltung der Hydraminbase aus dem Codeïn durch zwei Spaltungsreaktionen macht es zweifellos, dass der 2wertige Komplex

$$CH_3-\overset{|}{N}-CH_2-CH_2-\overset{|}{O}$$

an zwei Stellen des Phenanthrens eingefügt ist, und zwar haften Stickstoff und Sauerstoff dieses Restes je an einem dihydrierten Benzolkern des Phenanthrenrestes.

Kombiniert man all dieses Material, so kommen nach Knorr [2]) für das Methylmorphimethin vor allem die Formeln

I.

$$>C<^{H}_{O.(CH_2)_2.N.(CH_3)_2}$$

$$^{HO}_{H}>C$$

OH

[1]) In Knorrs Mitteilung Ber. d. d. chem. Ges. 32, 746 steht infolge eines Druckfehlers „drei" statt „zwei". [2]) Ber. d. d. chem. Ges. 32, 747.

II.

$(CH_3)_2 . N . (CH_2)_2 . O$

und dementsprechend für das Morphin die Formeln

I.

II [1]).

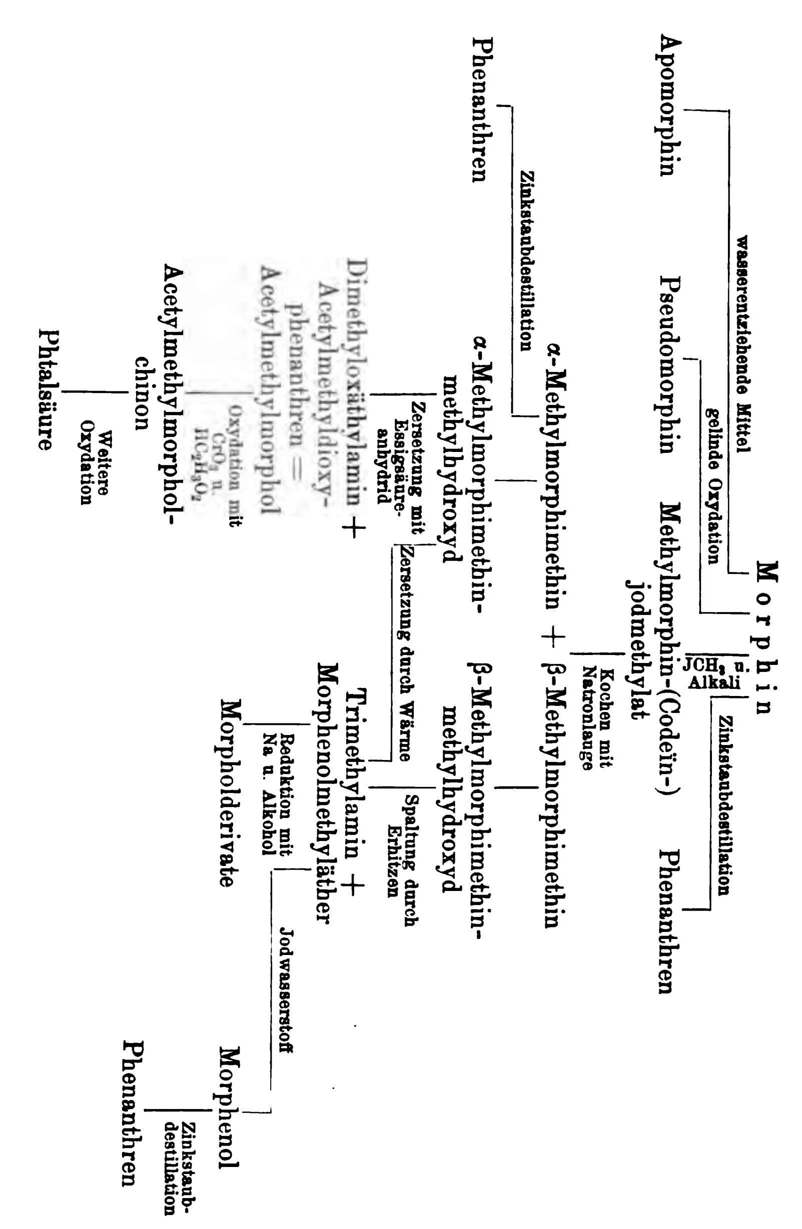
in Betracht.

Die Formeln I scheinen nach Knorrs Meinung dem heute vorliegenden experimentellen Material am besten Rechnung zu tragen.

---

[1]) In Knorrs Abhandlung Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 747 ist diese Formel durch einen Druckfehler entstellt.

Zusammenstellung der wichtigen Umwandlungen und Spaltungen des Morphins.



Hypothetisch ist an diesen Formeln insbesondere die Annahme der Einfügung des Hydraminrestes in der Peristellung. Da aber die früher befürwortete Annahme, dass der Rest des Aethanolmethylamins

$$CH_3 . \overset{|}{N} . CH_2 . CH_2 . \overset{|}{O}$$

in Orthostellung dem tetrahydrierten Phenanthren eingefügt sei, nicht aufrecht erhalten werden konnte, lag es am nächsten, die Einfügung dieses zweiwertigen Restes in der Peristellung anzunehmen, welche bei Ringschliessungen die Funktionen der Orthostellung zeigt. Obige Formel I für Morphin dürfte demnach gegenwärtig dem vorliegenden experimentellen Material am besten Rechnung tragen.

Thebaïn.

Das Thebaïn (silberglänzende Tafeln vom Schmelzpunkt 193°) kommt im Opium in Mengen von 0,20 bis 1,0 % vor.

Es wurde darin im Jahre 1835 von Thiboumery entdeckt.

Mit seiner Untersuchung beschäftigten sich zuerst Pelletier[1]), der die neue Base mit dem Namen „Paramorphin" bezeichnete, da er sie für isomer mit Morphin hielt, ferner Couerbe[2]) und Kane[3]). Letzterer führte die Bezeichnung „Thebaïn" für die Base ein.

Die jetzt angenommene Zusammensetzung

$$C_{19}H_{21}NO_3$$

wurde von Anderson[4]) ermittelt und von Hesse[5]) durch die Analyse einer Anzahl von Salzen bestätigt.

Von diesen Salzen ist das Chlorhydrat von besonderem Interesse. Hesse erhielt es durch Uebergiessen des Thebaïns mit heissem Wasser und Zusatz von verdünnter Salzsäure bis zur Lösung. Kochte er die schwach salzsaure Lösung einmal auf, so färbte sie sich gelb, und es krystallisierte nunmehr beim Erkalten das Chlorhydrat einer an-

---

[1]) Journ. de Pharm. **21**, 569; Ann. d. Chem. **16**, 38.
[2]) Ann. chim. et phys. [2] **59**, 155; Ann. d. Chem. **17**, 171.
[3]) Ann. d. Chem. **19**, 7.
[4]) Ann. d. Chem. **86**, 186.
[5]) Ann. d. Chem. **158**, 69.

deren, im freien Zustande amorphen Base aus, die er für isomer mit Thebaïn hielt und mit dem Namen *Thebenin* belegte.

Durch Einwirkung starker Salzsäure auf Thebaïn gewann Hesse ferner eine gelbe, amorphe Verbindung, die er *Thebaïcin* nannte.

Vergleicht man Thebaïn, Morphin und Codeïn bezüglich ihrer Zusammensetzung, so drängt sich die Vermutung auf, dass das Thebaïn dem Morphin und Codeïn verwandt sei, denn diese drei Alkaloide enthalten je drei Atome Sauerstoff im Molekül.

$C_{17}H_{19}NO_3$	$C_{18}H_{21}NO_3$	$C_{19}H_{21}NO_3$
Morphin	Codeïn	Thebaïn.

Auch das gemeinschaftliche Vorkommen der drei Basen im Opium legt diese Vermutung nahe. In der That hat die genaue Untersuchung des Thebaïns, welche in jüngster Zeit von Martin Freund[1]) durchgeführt wurde, dargethan, dass Morphin und Thebaïn in naher Beziehung zu einander stehen.

Roser und Howard führten nach der Methode von Zeisel den Nachweis, dass das Thebaïn zwei an Sauerstoff gebundene Methylgruppen enthält. Sie sprachen schon daraufhin die Vermutung aus, dass dasselbe, wie die Formeln

$\begin{matrix} HO \\ HO \end{matrix} > C_{17}H_{17}NO$	$\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix} > C_{17}H_{17}NO$	$\begin{matrix} CH_3O \\ CH_3O \end{matrix} > C_{17}H_{15}NO$
Morphin	Codeïn	Thebaïn

darthun, dem Morphin und Codeïn nahe stehe.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung addierten jene Forscher Jodalkyl an Thebaïn, erhielten dabei das Jodmethylat $C_{19}H_{21}NO_3 . CH_3J$ und bewiesen so, dass das Thebaïn eine tertiäre Base ist.

Spaltungen des Thebaïns, Abbau desselben zum Phenanthren.

M. Freund[2]) hat mit dem Thebaïn ähnliche Spaltungen durchgeführt wie sie beim Abbau des Morphins und Codeïns[3]) beobachtet worden sind.

---

[1]) Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 2961; **28**, 941; **30**, 1357; **32**, 168.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1364.

[3]) O. Fischer u. E. Vongerichten ebenda **19**, 794. Knorr, l. c. **27**, 1147; vergl. das Kapitel über Morphin und Codeïn.

Beim Kochen mit Essigsäureanhydrid zerfällt das Thebaïn in Methyloxäthylamin und in das Acetylderivat einer stickstofffreien Verbindung, die „*Thebaol*" genannt wurde.

$$\underset{\text{Thebaïn}}{(CH_3 . O)_2C_{16}H_{12}O . N . CH_3} + \underset{\text{Essigsäureanhydrid}}{2(CH_3 . CO)_2O}$$

$$= \underset{\text{Acetylthebaol}}{(CH_3 . O)_2 . C_{14}H_7 . O . COCH_3} +$$

$$\underset{\text{Diacetylmethyloxäthylamin.}}{{}^{CH_3 . CO}_{CH_3}\!\!>N . CH_2 . CH_2 . O . COCH_3} + CH_3 . COOH \; .$$

In ganz ähnlicher Weise gelang es, auch das Thebaïnjodmethylat zu spalten. Beim Kochen desselben mit Essigsäureanhydrid unter Zusatz von Silberacetat entsteht wieder Acetylthebaol, während als Base diesmal Dimethyloxäthylamin auftritt:

$$\underset{\text{Thebaïnjodmethylat}}{(CH_3 . O)_2C_{16}H_{12}O . \underset{J}{N}(CH_3)_2} + (CH_3 . CO)_2O = HJ +$$

$$\underset{\text{Acetylthebaol}}{(CH_3 . O)_2 . C_{14}H_7 . O . COCH_3} + \underset{\text{Acetyldimethyloxäthylamin.}}{(CH_3)_2 . N . CH_2 . CH_2 . O . CO . CH_3}$$

Die letztere Spaltung ist analog der des Methylmorphimethins in Acetylmethylmorphol und Dimethyloxäthylamin (s. p. 170).

$$\underset{\text{Methylmorphimethin}}{{}^{CH_3 . O}_{HO}\!\!>C_{16}H_{13}ON<^{CH_3}_{CH_3}} + 2(CH_3 . CO)_2O = 2CH_3 . COOH$$

$$+ \underset{\substack{\text{Acetylmethyldioxyphenanthren} \\ = \text{Acetylmethylmorphol}}}{{}^{CH_3 . O}_{CH_3 . COO}\!\!>C_{14}H_8} + \underset{\substack{\text{Acetyldimethyl-} \\ \text{oxäthylamin.}}}{(CH_3)_2 . N . CH_2 . CH_2 . O . COCH_3}$$

Die Beobachtung, dass sich aus Thebaïn Methyloxäthylamin, aus dem Thebaïnmethyljodid Dimethyloxäthylamin abspaltet, beweist mit völliger Sicherheit, dass ebenso wie im Morphin und Codeïn auch im Thebaïn nur eine Methylgruppe an Stickstoff gebunden ist. Die Formel $C_{19}H_{21}NO_3$ ist demzufolge in $(CH_3O)_2C_{16}H_{12}ON . CH_3$ aufzulösen.

Das Thebaol.

Der stickstofffreie Körper, welcher beim Abbau des Codeïns entsteht, ist als Acetylmethyldioxyphenanthren (siehe dieses) erkannt worden. Demzufolge wurden Morphin und Codeïn als Derivate eines tetrahydrierten Dioxyphenanthrens formuliert.

Die glatt verlaufenden Spaltungen des Thebaïns liessen vermuten, dass dieses Alkaloid in ähnlicher Weise zu formulieren sei.

In der That gelang es Freund, einen Beweis dafür zu erbringen, dass das Thebaol

$$(CH_3O)_2C_{14}H_7OH$$

als ein trisubstituiertes Phenanthren aufzufassen ist[1]).

Durch Destillation des Thebaols über Zinkstaub konnte er Phenanthren erhalten.

Einen weiteren Beweis für die Zugehörigkeit des Thebaols zum Phenanthren erbrachte er durch Oxydation des Acetylthebaols. Acetylthebaol geht bei der Behandlung mit Chromsäure und Eisessig in einen Körper von der Zusammensetzung $C_{18}H_{14}O_6$ über, der die Eigenschaften eines Chinons zeigt und demzufolge *„Acetylthebaolchinon“* benannt worden ist. Durch Verseifen lässt sich dasselbe in Thebaolchinon überführen.

$$\begin{matrix}(CH_3.O)_2 \\ CH_3CO.O\end{matrix}\!\!>C_{14}H_7 + 3O \longrightarrow H_2O + \begin{matrix}(CH_3.O)_2 \\ CH_3CO.O\end{matrix}\!\!>C_{14}H_5O_2$$

Acetylthebaol — Acetylthebaolchinon

$$\longrightarrow \begin{matrix}(CH_3.O)_2 \\ HO\end{matrix}\!\!>C_{14}H_5O_2$$

Thebaolchinon.

Das Thebaolchinon ist ein Orthodiketon, denn es zeigt die für Orthodiketone charakteristische Reaktion, mit Orthodiaminen unter Abspaltung von zwei Molekülen Wasser zusammenzutreten.

Dieses Verhalten sowie die sonstigen Eigenschaften des Thebaolchinons weisen mit Sicherheit darauf hin, dass dasselbe als trisubstituiertes Phenanthrenchinon, das Thebaol als Oxydimethoxyphenanthren aufzufassen ist.

$$\begin{matrix}(CH_3O)_2 \\ HO\end{matrix}\!\!>C_{12}H_5\!\!<\begin{matrix}CO \\ | \\ CO\end{matrix}$$

Thebaolchinon.

Das Thebaolchinon liefert bei der Oxydation mit Permanganat eine Säure von der Zusammensetzung $C_9H_8O_5$, welche sich mit der Orthomethoxylphtalsäure

$$C_6H_3\!\!<\begin{matrix}OCH_3 & 1 \\ COOH & 2 \\ COOH & 3\end{matrix}$$

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 30, 1365.

identisch erwies[1]). Dieser Befund gibt, wie wir noch des Weiteren erörtern werden, einigen Aufschluss über die Stellung der Methoxylgruppen im Thebaïn.

Unter Berücksichtigung der angeführten Thatsachen hat Freund für das Thebaïn folgende Konstitutionsformel aufgestellt[2]):

I
OCH_3
$H_3C.N$
H_2C
H_2C
H
H
III
OCH_3
O

Thebaïn.

Sie bringt die nahen Beziehungen von Thebaïn zu Morphin und Codeïn zum Ausdruck. Alle drei Alkaloide sind Phenanthrenderivate; Thebaïn ist von einem dihydrierten, die beiden anderen Alkaloide dagegen sind von einem tetrahydrierten Kohlenwasserstoff abzuleiten, in welchen unter Bildung des Morpholinringes der Rest des Methyloxäthylamins CH_3—N . CH_2 . CH_2 . O eingetreten ist:

CH_3
N
$HO > C_{14}H_{10}$ / HO
CH_2
CH_2
O
Morphin

CH_3
N
$CH_3O > C_{14}H_{10}$ / HO
CH_2
CH_2
O
Codeïn

CH_3
N
$CH_3O > C_{14}H_8$ / CH_3O
CH_2
CH_2
O
Thebaïn.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1371.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1367; **32**, 176.

Der Ort, an welchem diese Substitution sich vollzogen hat, ist für das Thebaïn durch den noch zu erörternden Abbau desselben zum Pyren ermittelt worden.

Für die Stellung der beiden Methoxylgruppen im Thebaïn ist durch Oxydation des Thebaolchinons zur o-Methoxyphtalsäure erwiesen, dass eines der Methoxyle im Benzolkern I, das andere im Benzolkern III enthalten ist, wie folgende Formeln es darthun:

I OCH_3
$H_3C.N$
H_2C
H_2C
H
H
III OCH_3
O
Thebaïn

→

I OCH_3
III OCH_3
HO
Thebaol

→

I OCH_3
CO
CO
III OCH_3
HO
Thebaolchinon [1]

→

OCH_3
CO_2H
CO_2H
o-Methoxyphtalsäure.

Die unter dem Einfluss von Essigsäureanhydrid sich vollziehende Spaltung des Thebaïns würde sich folgendermassen gestalten:

---

[1]) Eine Entscheidung, an welchen der Kohlenstoffe die Methoxylgruppen im Molekül des Chinons und folglich auch in dem des Thebaïns haften, kann zur Zeit noch nicht getroffen werden. Vermutungen darüber lassen sich aus der Thatsache aufbauen, dass bei der Oxydation des Acetylthebaolchinons stets der Geruch nach Vanillin auftritt (Freund, Ber. d. d. chem. Ges. 30, 1372).

In ganz analoger Weise zerfällt das Thebaïnjodmethylat

Abbau des Thebaïns zum Pyren. Konstitution des Thebenins.

Das Thebenin wurde ursprünglich von Hesse für ein Isomeres des Thebaïns gehalten. Eingehende Versuche haben aber ergeben, dass es aus dem Thebaïn unter Ersatz einer an Sauerstoff gebundenen Methylgruppe durch Wasserstoff entsteht, also die Zusammensetzung

$$C_{18}H_{19}NO_3$$

besitzt.

Das Thebenin ist eine sekundäre Base. Denn es vereinigt sich mit Jodmethyl zu einem Jodmethylat von der Zusammensetzung

$$C_{20}H_{24}NO_3J,$$

mit Jodäthyl liefert es eine Verbindung, für welche die Formel

$$\left.\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}\right> C_{16}H_{11}O\,.\,\underset{\substack{|\\J}}{N}\!\!\left<\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\right.$$

bewiesen ist[1]).

Das Jodmethylat liefert bei der Spaltung mit Kalilauge ganz glatt neben Trimethylamin einen stickstofffreien, als *„Thebenol"* bezeichneten Körper. Das Jodäthylat liefert ebenfalls Thebenol neben Methyldiäthylamin.

$$\left.\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}\right> C_{16}H_{11}O\,.\,\underset{\substack{|\\J}}{N}\!\!\left<\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\right. = \underset{\text{Thebenol.}}{\left.\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}\right> C_{16}H_{10}O} + N\!\!\left<\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\right. + HJ$$

Der Unterschied „CH_2" in der Zusammensetzung von Thebaïn und Thebenin ist also dadurch bedingt, dass eine der beiden an Sauerstoff gebundenen Methylgruppen des tertiären Thebaïns beim Uebergang in das sekundäre Thebenin abgespalten wird.

$$\underset{\text{Thebaïn}}{\left.\begin{matrix}CH_3O\\CH_3O\end{matrix}\right>(C_{16}H_{12}O) = N.CH_3} \longrightarrow \underset{\text{Thebenin.}}{\left.\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}\right>(C_{16}H_{11}O) - NH.CH_3}$$

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1359.

Das Thebenol.

Die für das Thebenol sich ergebende Formel

$$\begin{matrix}CH_3O \\ HO\end{matrix}\!\!>C_{16}H_{10}O$$

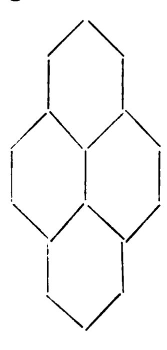
ist durch eine Reihe von Versuchen weiter aufgeklärt worden, die bedeutungsvoll geworden sind für die Frage nach der Konstitution des Thebaïns.

Dass neben der Methoxylgruppe ein Phenolhydroxyl vorhanden ist, liess sich sowohl durch Methylierung bei Gegenwart von Alkali wie auch durch Acetylierung beim Kochen mit Essigsäureanhydrid beweisen.

Gegen Alkali ist das Thebenol sehr beständig und spaltet beim Schmelzen damit nur die Methylgruppe unter Bildung des *„Northebenols“* $(HO)_2C_{16}H_{10}O$ ab [1]).

Von besonderer Wichtigkeit für die Ermittelung der Konstitution des Thebenols ist, dass es bei der Zinkstaubdestillation Pyren liefert [2]). Derselbe Kohlenwasserstoff wurde noch auf einem zweiten Wege, nämlich durch Reduktion des Thebenols mit Jodwasserstoff und Phosphor, erhalten [3]).

Für das Pyren haben Bamberger und Philip [4]) durch umfassende Versuche die Konfiguration



festgestellt.

Auf Grund dieser Spaltungsreaktionen und seiner Entstehung aus Thebaïn kommen für das Thebenin nach Freund die folgenden beiden Formeln

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1382.
[2]) u. [3]) ebenda, 1383.
[4]) Ann. d. Chem. **240**, 147.

I. II.

Thebenin

in Frage.

Für das Thebenol sind die Formeln

I. II.

Thebenol

in Betracht zu ziehen, von welchen die eine ebensogut wie die andere den Uebergang dieser Verbindung in den Kohlenwasserstoff Pyren zu erklären vermag. Wird im Thebenol die Sauerstoffbindung des Furanringes gelöst, so braucht die entstehende zweigliedrige Seitenkette nur in den oberen Ring II einzugreifen, um den Komplex des Pyrens zu bilden.

Der Abbau des Thebaïns zum Pyren durch das Thebenin hindurch beweist, dass im Thebaïn der Morpholinring am Benzolkern III des Phenanthrens angegliedert ist.

Mit obigen Formeln lassen sich die Umsetzungen des Thebenins befriedigend erklären.

Die Spaltung des Thebeninmethinmethyljodids in Trimethylamin und Thebenol würde sich dann in folgender Weise vollziehen:

H_3C, H_3C—N . J, H_3C, HC, H, H, H_2C, O, OCH_3, OH

$= N(CH_3)_3 + HJ +$

HC, HC, H, H, O, OCH_3, OH

Thebeninmethinmethyljodid — Thebenol.

Der Uebergang des tertiären Thebaïns in das sekundäre Thebenin könnte unter Annahme der Anlagerung und Wiederabspaltung von einem Molekül Wasser folgendermassen gedeutet werden [1]:

H_3C . N, H_2C, H_2C, H, H, O, OCH_3, OCH_3

⟶ H_3C . NH, HC, H_2C, H, H, O, OCH_3, OH

Thebaïn — Thebenin.

Diese eigenartige Reaktion, welche sich beim Uebergang des Thebaïns in das Thebenin vollzieht, ist von Freund etwas eingehender studiert worden, indem er die Einwirkung alkoholischer Lösungen von Chlorwasserstoff auf Thebaïn untersuchte [2].

Dabei ergab sich, dass beim Erhitzen von Thebaïn mit alkoholischen Lösungen von Chlorwasserstoff die Reaktion in zwei Phasen verläuft. Zunächst tritt, ebenso wie bei Anwendung von verdünnter, wässeriger Salzsäure, Bildung von Thebenin ein, dessen Phenolhydroxyl

[1] Ueber eine andere Deutung s. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. 32, 745 und p. 204 dieses Buches.

[2] Ber. d. d. chem. Ges. 32, 169.

hierauf durch die Einwirkung des Alkohols und Chlorwasserstoffs verestert[1]) wird.

Zum Beispiel wurde bei Einwirkung von methylalkoholischer Salzsäure ein mit dem Thebaïnchlorhydrat isomeres Salz $C_{19}H_{21}NO_3 . HCl$ erhalten. Die demselben zu Grunde liegende Base erwies sich als ein methyliertes Thebenin, und das durch erschöpfende Methylierung derselben gewonnene stickstofffreie Abbauprodukt als ein *Methylthebenol.* Das letztere kann auch durch Methylierung von Thebenol erhalten werden. Die neue Base, von Freund *„Methebenin"* genannt, kann durch Kochen mit Salzsäure in das Thebeninchlorhydrat und letzteres umgekehrt durch Erhitzen mit methylalkoholischer Salzsäure in Methebeninchlorhydrat übergeführt werden.

$$\begin{matrix} {}^{CH_3O}_{HO}{>}C_{16}H_{11}O{-}N{<}^{CH_3}_{H} & \longrightarrow & {}^{CH_3O}_{HO}{>}C_{16}H_{10}O \\ \text{Thebenin} & & \text{Thebenol} \\ \downarrow\uparrow & & \downarrow \\ {}^{CH_3O}_{CH_3O}{>}C_{16}H_{11}O{-}N{<}^{CH_3}_{H} & \longrightarrow & {}^{CH_3O}_{CH_3O}{>}C_{16}H_{10}O \\ \text{Methebenin} & & \text{Methebenol.} \end{matrix}$$

In analoger Weise hat Freund aus dem Thebaïn mittelst äthylalkoholischer Salzsäure *„Aethebenin"* und aus diesem *„Aethebenol"*, mittels propylalkoholischer Salzsäure *„Prothebenin"* und aus diesem *„Prothebenol"* dargestellt[2]).

Morphothebaïn und seine Derivate.

Durch Einwirkung stark konzentrierter Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure auf Thebaïn gewannen Roser und Howard[3]) eine neue Base, von der sie die Zusammensetzung $C_{17}H_{17}NO_3$ annahmen und welche sie als die dem Thebaïn zu Grunde liegende Dihydroxylverbindung ansprachen. Sie bezeichneten dieselbe als **Morphothebaïn.**

Freund[4]) hat diese Verbindung noch einmal eingehend unter-

[1]) Ueber derartige, durch alkoholische Salzsäure herbeigeführte Aetherifizierungen von Phenolhydroxylen liegen in der Litteratur mehrere Beobachtungen vor. Man vergl. Liebermann u. Hagen, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1427. Will u. Albrecht, ebenda **17**, 2098.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 170.

[3]) Howard, Inaug.-Diss., Marburg 1885; Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 527.

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 173.



sucht und nachgewiesen, dass derselben die um CH_2 reichere Formel

$$C_{18}H_{19}NO_3$$

zukommt, und dass in ihr noch das eine der beiden im Thebaïn vorhandenen Methoxyle erhalten geblieben ist.

Es lag nun die Annahme sehr nahe, dass die Beziehung des Morphothebaïns zum Thebaïn die eines Phenols zu seinem Methyläther sei, wie sie in den Formeln

$$\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix} > C_{17}H_{15}NO_3 \qquad \begin{matrix} CH_3O \\ CH_3O \end{matrix} > C_{17}H_{15}NO_3$$

zum Ausdruck kommt, da das Morphothebaïn auch eine tertiäre Base darstellt. Nachdem jedoch die Ueberführung von Morphothebaïn in Thebaïnjodmethylat durch Behandeln mit Jodmethyl nicht gelang, musste diese Annahme aufgegeben werden.

Ebenso verlief die Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Morphothebaïn in ganz anderem Sinne [1], als es die Annahme einer so engen Verwandtschaft mit dem Thebaïn voraussehen lässt. Während letzteres in Acetylthebaol und Methyloxäthylamin gespalten wird (siehe p. 197), erleidet das Morphothebaïn keine so weitgehende Zerlegung; es liefert dabei ein Triacetylderivat

$$C_{18}H_{16}NO_3(C_2H_3O)_3.$$

Auch das Verhalten der Jodmethylate beider Basen gegen Alkali ist ein ganz verschiedenes. Unter den Bedingungen, unter denen Thebaïnjodmethylat glatt Tetramethyläthylendiamin abspaltet, wird das Morphothebaïnjodmethylat überhaupt nicht verändert. Erst beim Schmelzen mit Alkali tritt unter tiefgreifender Zersetzung ein Gemisch von Basen auf.

Aus allen diesen Beobachtungen darf mit ziemlicher Sicherheit der Schluss gezogen werden, dass beim Uebergang des Thebaïns in das Morphothebaïn nicht nur Abspaltung einer Methylgruppe eintritt, sondern dass auch der Morpholinkomplex des Thebaïns eine Umwandlung erleidet.

Man kann zum Beispiel nach Freund [2]) annehmen, dass die Sauerstoffbindung im Morpholinkomplex durch Addition von Salzsäure gelöst wird und die so entstehende Verbindung sehr leicht unter Wiederabspaltung von Salzsäure in ein Pyrrolidinderivat übergeht:

---

[1]) Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 174.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 175.

Thebaïn → Zwischenprodukt

Morphothebaïn.

Knorr[1]) hingegen nimmt an, dass die Umwandlungen des Thebaïns sowohl in Thebenin einerseits, als auch in Morphothebaïn andererseits in der ersten Phase der Reaktion als Uebergang eines dihydrierten in einen echten Benzolkern (analog der Spaltung des Dihydro-β-naphtoläthers des Dimethyläthanolamins[2]) zu deuten seien, entsprechend dem folgenden Schema:

Thebaïn — verd. HCl → Thebenin

Thebaïn — rauch. HCl → Morphothebaïn.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 32, 745 u. 746.

[2]) S. Ber. d. d. chem. Ges. 32, 744 und p. 186 dieses Buches.

In einer zweiten Reaktionsphase müssten sich dann die aufgespaltenen Systeme zum Furan-(Thebenin) resp. Pyrrolring (Morphothebaïn) nach **Freunds** Annahme zusammenschliessen.

Die Formulierung des Morphothebaïns als Pyrrolderivat würde sowohl der grossen Beständigkeit des Morphothebaïnjodmethylates gegen Alkali wie auch dem Umstande Rechnung tragen, dass, während Thebaïn beim Kochen mit Essigsäureanhydrid leicht Methyloxäthylamin abspaltet, aus Morphothebaïn unter gleichen Bedingungen ein Triacetylderivat entsteht, für welches die Konstitution

CH_3
$CH_3.CO.N$ | C_9H_8O
H_2C
O.COCH_3
$CH_3.CO.O.HC$

in Betracht gezogen werden könnte.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass **Freund**, mit Rücksicht auf die nahen Beziehungen zwischen Morphin und Thebaïn sich bemühte, die Brücke zwischen beiden Alkaloiden zu schlagen.

Er versuchte, durch Reduktion des Thebaïns (Addition von zwei Wasserstoffatomen) zu einem Morphinderivat (Dimethylester des Morphins) zu gelangen.

Durch Einwirkung von Natrium und Alkohol auf Thebaïn erhielt er allerdings ein um zwei Wasserstoffatome reicheres Produkt — *Dihydrothebaïn* [1]) genannt — das aber sicher nicht den Dimethylester des Morphins darstellt.

Dieses Resultat hat nichts Ueberraschendes, wenn man sich erinnert, dass Morphin und Thebaïn, wenn sie auch beide vom Phenanthren abstammen, doch ganz verschieden konstituiert sind. Während im Thebaïn, wie im Vorstehenden erörtert, die beiden Methoxyle auf Kern I und III des Phenanthrenkomplexes verteilt sind, hat **Vongerichten** gezeigt, dass im Morphin beide Hydroxyle in einem Kern, und zwar in III haften [2]). Auch in Bezug auf die Verteilung der additionellen Wassertoffatome und den Ort der Anlagerung des Morpholinringes an den Phenanthrenkomplex dürften Morphin und Thebaïn verschieden sein.

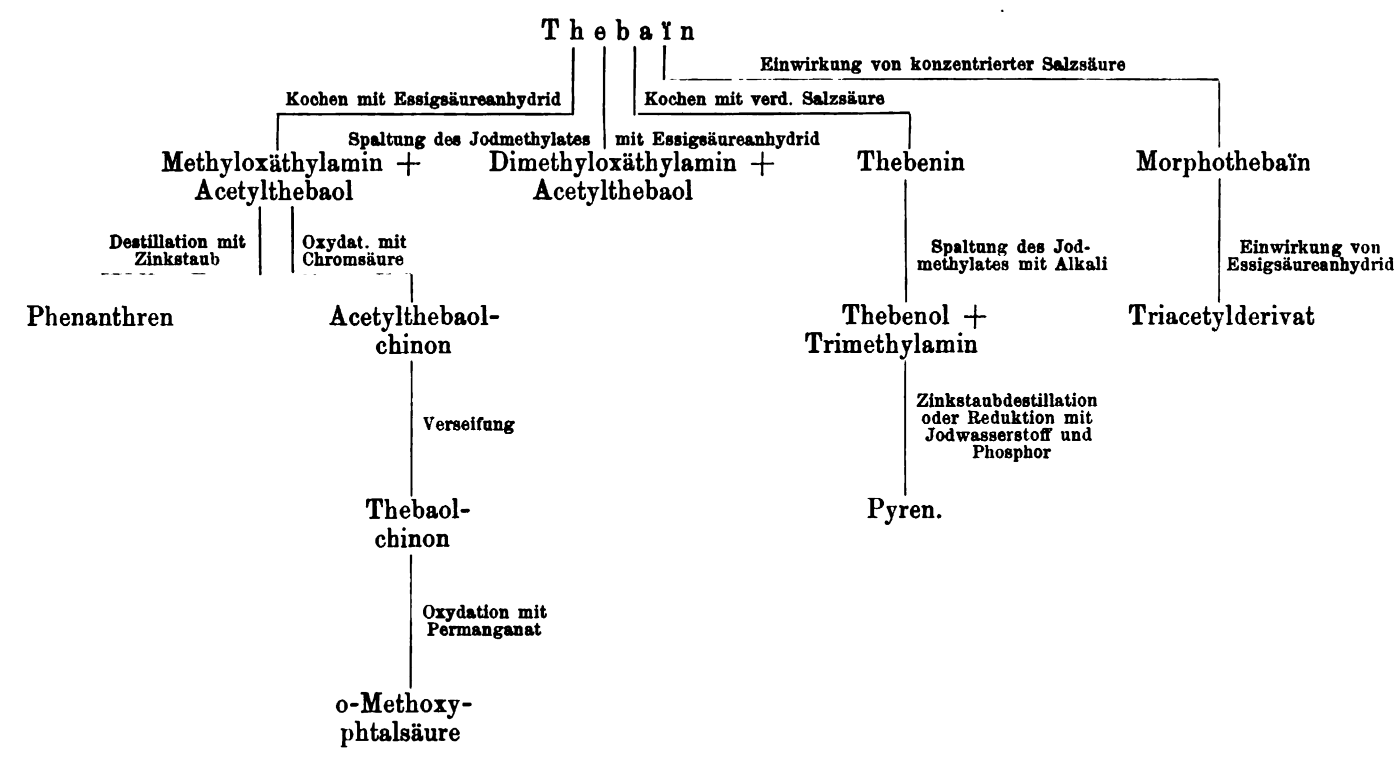
Zur Erleichterung der Uebersicht sei noch eine kurze Zusammenstellung der Spaltungen des Thebaïns angefügt.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 175.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 3198; s. auch p. 171 dieses Buches.

Spaltungen des Thebaïns.



VI.

Alkaloide der Puringruppe.

Wir werden in dieser Gruppe das

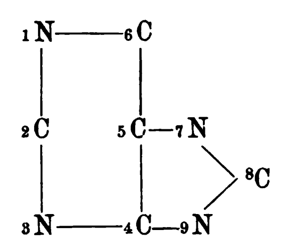
Caffeïn,

Theobromin und

Theophyllin

behandeln.

Emil Fischer hat als den Stammvater der Harnsäure und der nahe verwandten Xanthinkörper die von ihm „Purin“ [1]) genannte Verbindung $C_5N_4H_4$ mit dem Kohlenstoffstickstoffkern:



aufgefunden [2]). Er leitet demzufolge alle Verbindungen der Xanthin- und Hypoxanthinreihe ebenso wie die Harnsäure von diesem Kerne, der eine Kombination des Alloxan- (Metadiazin-) und Imidazolringes darstellt, ab, und numeriert die neun Glieder desselben, um den Ort der Substitution angeben zu können, in beistehender Weise.

Da das Purin in den Lehrbüchern noch nicht beschrieben ist und als der Stammvater wichtiger Alkaloide figuriert, seien seine Gewinnung und seine Eigenschaften hier erörtert [3]).

---

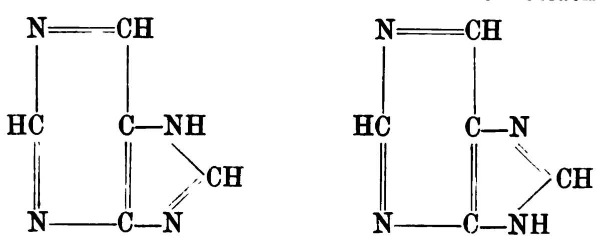
[1]) Der Name „Purin“ ist aus den Worten Purum und uricum kombiniert.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2550.

[3]) Eine Zusammenstellung aller seiner Beobachtungen in der Puringruppe, welche in zahlreichen, über einen Zeitraum von 18 Jahren zerstreuten Abhandlungen niedergelegt sind, hat E. Fischer in der Abhandlung „Synthesen in der Puringruppe“ (Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 436—504) gegeben.

Purin.

Man hat für das Purin die Wahl zwischen den beiden Formeln



welche einen Fall von Tautomerie darbieten, der an diejenige der Amidine erinnert. Das Gleiche wiederholt sich bei allen Purinderivaten, bei welchen der Imidazolring keinen Sauerstoff enthält; es gehören zu diesen zum Beispiel das Xanthin und das Theophyllin.

Wir benützen, wie E. Fischer (Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 449) für das freie Purin nur die Formel I und folgen demselben Grundsatze in allen ähnlichen Fällen.

Darstellung.

E. Fischer hat sich lange vergebens bemüht, das Purin aus dem Trichlorpurin darzustellen. Die Hauptschwierigkeit bot dabei die Empfindlichkeit des Purinkernes. Wird nämlich das Trichlorpurin bei gewöhnlicher Temperatur mit starkem Jodwasserstoff und Jodphosphonium behandelt, so verliert es nicht allein das Halogen, sondern auch ein Kohlenstoffatom, und verwandelt sich in ein Produkt, welches Fischer *Hydurinphosphorsäure* [1]) genannt hat. Er betrachtet dieselbe als ein den Amidophosphorsäuren vergleichbares Derivat einer Base $C_4H_8N_4$ und gibt ihr deshalb die Formel $C_4H_7N_4PO_3H_2$.

Da nach allen Erfahrungen in der Puringruppe die Methylderiate experimentell leichter zu behandeln sind, so studierte Fischer den Reduktionsvorgang zunächst bei dem 7-Methyl- 2,6-Dichlorpurin. Die hier gesammelten Erfahrungen führten ihn schliesslich zur Darstellung des freien Purins aus dem Trichlorpurin nach folgender Methode.

Das Trichlorpurin wird durch Jodwasserstoff und Jodphosphonium bei 0° nur partiell reduziert und liefert in ansehnlicher Menge ein *Dijodpurin,* welches nach der Gleichung

$$C_5HN_4Cl_3 + 4HJ = C_5H_2N_4J_2 + 3HCl + 2J$$

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2546.



entsteht und die Struktur

```
      N═══C.J
      │   │
      │   │
    J.C   C—NH
      ‖   ‖  \
      ‖   ‖   >CH
      ‖   ‖  /
      N———C—N
```

besitzt.

Die geringe Affinität des Jods zum Kohlenstoff gestattet nun, bei dieser Verbindung die totale Reduktion durch blosses Kochen mit Zinkstaub und Wasser auszuführen. Bei diesem milden Eingriff bleibt der Purinkern erhalten und es resultiert das freie Purin

```
      N═══CH
      │   │
      │   │
     HC   C—NH
      ‖   ‖  \
      ‖   ‖   >CH
      ‖   ‖  /
      N———C—N
```

Dasselbe ist eine leicht lösliche, hübsch krystallisierende Substanz vom Schmelzpunkt 211—212°, welche sowohl mit Säuren wie mit Basen Salze bildet.

Caffeïn,

1,3,7-Trimethyl-2,6-Dioxypurin, (1,3,7-Trimethylxanthin).

```
   CH3.N———CO
       │   │
       │   │
      OC   C—N.CH3
       │   ‖  \
       │   ‖   >CH
       │   ‖  /
   CH3.N———C—N
```

Das Caffeïn, auch Coffeïn, Theïn genannt, ist von den natürlich vorkommenden Methylderivaten des Xanthins das älteste und wichtigste.

Es findet sich in den Blättern und Bohnen des Kaffeebaumes (0,5 %), im Thee (2 bis 4 %), im Paraguay-Thee von Ilex paraguayensis, in der Guarana, einer aus den Früchten von Paulinia sorbilis gewonnenen Masse (gegen 5 %) und in den Colanüssen (gegen 3 %). In geringer Menge kommt es auch im Kakao vor.

Zur Darstellung benützt man in der Regel Theestaub als Ausgangsmaterial.

Caffeïn krystallisiert mit 1 Molekül Wasser in seideglänzenden Nadeln, verliert das Krystallwasser teilweise an der Luft, vollständig bei 100°, schmilzt bei 234,5°.

Es bildet mit Säuren wohl charakterisierte Salze, die durch viel Wasser zerlegt werden.

Das Caffeïn ist jener Bestandteil von Thee und Kaffee, welcher die belebende Wirkung dieser Getränke auf die Nerven- und Herzthätigkeit ausübt.

Es ist also ein gesuchtes und begehrtes Genussmittel und findet auch in der Heilkunde als nervenerregendes Mittel Verwendung.

Die Entdeckung des Caffeïns im Kaffee wird gewöhnlich Robiquet und Pelletier und Caventou zugeschrieben (1821). In Wirklichkeit aber rührt die erste Mitteilung über dasselbe von Ferd. Runge her, welcher es unter dem Namen Kaffeebase in seinen 1820 erschienenen „Phytochemischen Entdeckungen" (Berlin 1820, S. 144) beschrieben, aber, wie es scheint, nicht in ganz reinem Zustand unter den Händen gehabt hat. Seine Identität mit dem aus dem Thee von Oudry[1]) isolierten Theïn wurde 1883 durch die Analysen von Jobst[2]) erkannt.

Die Konstitution des Caffeïns.

Die erste Beobachtung, welche die Verwandtschaft der Base mit der Harnsäure anzeigte, rührt von Stenhouse[3]) her, welcher sie auch im Paraguaythee fand. Durch Oxydation mit Salpetersäure erhielt er nämlich daraus eine Substanz, welche mit Ammoniak eine Purpurfarbe lieferte, ähnlich der des Murexids, und ausserdem das schön krystallisierte sogenannte Nitrotheïn, das heutige *Cholestrophan* (Oxalyldimethylharnstoff, Dimethylparabansäure),

$$CO\begin{cases} N(CH_3).CO \\ \qquad\quad | \\ N(CH_3).CO \end{cases}$$

welches von Gerhardt für Dimethylparabansäure erklärt und später von A. Strecker[4]) thatsächlich durch Methylierung der Parabansäure erhalten wurde.

Die Resultate von Stenhouse sind von Rochleder[5]) weiter

[1]) Mag. Pharm. **19**, 49.
[2]) Ann. d. Chem. **25**, 63.
[3]) Ann. d. Chem. **45**, 371; **46**, 227.
[4]) Ann. d. Chem. **118**, 173.
[5]) l. c. **71**, 1.

verfolgt worden. Bei der Behandlung der Base mit Chlor in wässeriger Lösung entdeckte er das *Chlorcaffeïn*, ferner als Spaltungsprodukte das Methylamin (von ihm Formylin genannt), und die dem Alloxanthin ähnliche *Amalinsäure*.

Bei der Spaltung des Caffeïns durch Barythydrat fand A. Strecker[1]) das *Caffeïdin* $C_7H_{12}N_4O$, dessen weitere Zerlegung in Kohlensäure, Ameisensäure, Methylamin und Sarkosin von O. Schultzen[2]) und dann von Rosengarten und Strecker[3]) studiert wurde.

Anknüpfend an diese Versuche hat dann Emil Fischer die Untersuchung des Caffeïns übernommen und nicht nur die Konstitution desselben endgiltig festgestellt, sondern auch seine Synthese durchgeführt.

Er hat die Zerlegung des Caffeïns durch Chlor und Wasser in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff aufgefunden und dadurch die volle Analogie mit der Zerlegung der Harnsäure bewiesen[4]).

$$C_8H_{10}N_4O_2 + 2O + H_2O = C_6H_6N_2O_4 + C_2H_6N_2O.$$

In welcher Weise die beiden Spaltungsstücke Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff im Caffeïn miteinander verknüpft sind, darüber geben Abbauprodukte desselben, die unter anderen Bedingungen erhalten werden, Aufschluss. Zu diesen gehört Cholestrophan und Methylhydantoïn:

$$CO\begin{cases} N(CH_3)-CO \\ \qquad\qquad | \\ N(CH_3)-CO \end{cases} \qquad CO\begin{cases} N(CH_3)-CH_2 \\ \qquad\qquad | \\ NH\text{———}CO \end{cases}$$

Cholestrophan — Methylhydantoïn

welche sich von dem Stickstoffkohlenstoffring $C\begin{cases} N-C \\ \quad\; | \\ N-C \end{cases}$ ableiten. Derselbe enthält die beiden Stickstoffatome und das Kohlenstoffatom der bei der zuerst erwähnten Spaltung entstandenen Harnstoffmolekel. Es gehören daher die beiden anderen Kohlenstoffatome dem Alloxanring an. Aus der Spaltung in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff ergibt sich ferner, dass von den zehn Wasserstoffatomen des

---

[1]) l. c. **157**, 1.

[2]) Zeitschr. f. Chem. **1867**, 614.

[3]) Ann. d. Chem. **157**, 1, (1871).

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 637 u. 1905, (1881) u. Ann. d. Chem. **215**, 253, (1882).

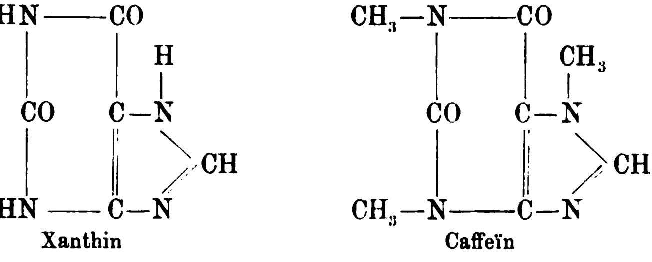
Caffeïns neun in Methylgruppen enthalten sind, während das zehnte eine Sonderstellung einnimmt. Diese Sonderstellung lässt sich, wie Fischer zeigte, auch daran erkennen, dass man ein Atom Wasserstoff, und zwar nur eins durch Chlor oder Brom ersetzen kann.

Ferner gelang Fischer die Verwandlung des so entstehenden Chlor- und Bromcaffeïns in das *Hydroxycaffeïn* und der Nachweis, dass diese Verbindung eine ungesättigte Gruppe enthält, weil sie durch Brom und Alkohol in das *Diäthoxyhydroxycaffeïn* verwandelt wird. Auch war es wichtig für die Aufklärung der Konstitution, dass er weiter durch Abbau des Diäthoxyhydroxycaffeïns das *Apocaffeïn*, die *Caffursäure*, die *Hydrocaffursäure* und das *Methylhydantoïn*, das *Hypocaffeïn* und das *Caffolin* erhielt.

Endlich gelang es ihm, das Caffeïn aus dem Xanthin durch Methylierung darzustellen und dadurch als Trimethylxanthin zu charakterisieren. Er leitete dann folgende Strukturformeln ab[1]:

```
HN——CH                 CH3—N——CH
|    ||  H              |     |  CH3
|    ||  |              |     |  |
CO   C—N                CO    C—N
|    |   \              |     |   \
|    |    >CO           |     |    >CO
|    |   /              |     |   /
HN——C=N                 CH3—N——C=N
  Xanthin                  Caffeïn.
```

Das eingehende Studium der Purinverbindungen[2]) führte ihn aber später dazu, diese Formeln aufzugeben und an ihre Stelle die recht ähnlichen, schon 1875 von Medicus[3]) auf spekulativem Wege entwickelten Strukturformeln



zu setzen[4]) (1897).

[1]) Ann. d. Chem. **215**, 313.
[2]) Siehe Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 435.
[3]) Ann. d. Chem. **175**, 243, (1875).
[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 553, (1897).

Von all den Strukturformeln des Caffeïns, welche die Litteratur bietet, hat nur noch diese Bedeutung, weil sie durch die Versuche Fischers und durch die von ihm durchgeführten Synthesen des Caffeïns bestätigt wurde.

Zu dieser Auffassung des Caffeïns als 1,3,7-Trimethyl-2,6-Dioxypurin führte insbesondere die Erkenntnis, dass das Hydroxycaffeïn eine Trimethylharnsäure von der Formel

```
CH3.N——CO                          CH3.N——CO
  |     |                            |     |
  CO    C—N.CH3          oder        CO    C—N.CH3
  |     ||   \                       |     ||   \
  |     ||    CO                     |     ||    C.OH
  |     ||   /                       |     ||   //
CH3.N——C—NH                        CH3.N——C—N
 Hydroxycaffeïn
```

ist. Den Beweis dafür lieferten folgende Beobachtungen [1]:

Das Hydroxycaffeïn entsteht ausserordentlich leicht, ähnlich der Harnsäure, aus der entsprechenden Pseudoharnsäure.

```
CH3.N——CO                                 CH3.N——CO
  |     |    CH3                            |     |
  CO   HC.N.CO.NH2      —H2O——→             CO    C—N.CH3
  |     |                                   |     ||   \
  |     |                                   |     ||    C.OH
  |     |                                   |     ||   //
CH3.N——CO                                 CH3.N——C—N
```

Bei der Methylierung, bewirkt durch Schütteln der wässerig-alkalischen Lösung mit Jodmethyl, verwandelt sich das Hydroxycaffeïn fast vollständig in *Tetramethylharnsäure.*

Endlich lässt sich das Hydroxycaffeïn auch direkt aus der Harnsäure durch Methylierung in wässerig-alkalischer Lösung leicht gewinnen.

Damit ist zur Genüge bewiesen, dass sich im Caffeïn dasselbe Kohlenstoffstickstoffgerüst wie in der Harnsäure [2]) findet, und bei Berücksichtigung der angeführten Spaltungen folgt für die Base die obige Strukturformel. Dass die Konstitution des Caffeïns auf diejenige der Harnsäure zurückgeführt wurde, ist leicht begreiflich, wenn

---

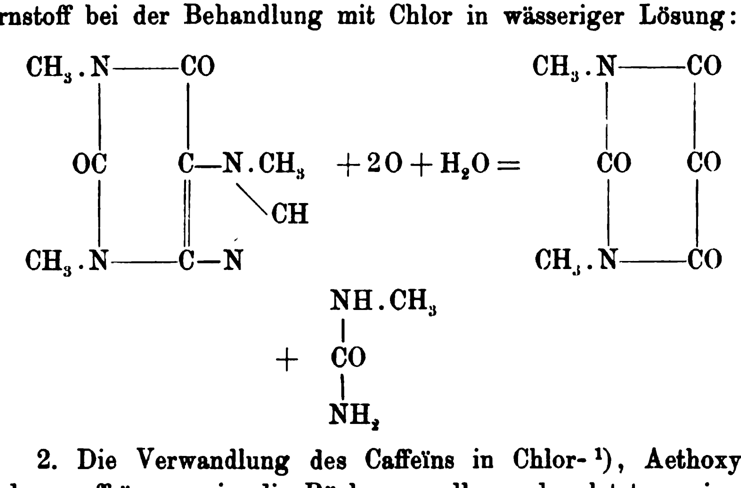
[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 552.

[2]) Unter den zahlreichen Strukturformeln, welche im Laufe der Jahre für die Harnsäure aufgestellt worden sind, hatten zwei allgemeine Anerkennung

man sich daran erinnert, dass von allen Purinderivaten die Harnsäure experimentell bei weitem am sorgfältigsten untersucht ist.

Die im Vorhergehenden erwähnten Spaltungen und Umwandlungsprodukte des Caffeïns sind bei Zugrundelegung der nunmehr begründeten Konstitutionsformel folgendermassen zu interpretieren:

1. Spaltung der Base in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff bei der Behandlung mit Chlor in wässeriger Lösung:

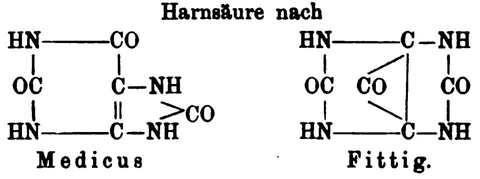


2. Die Verwandlung des Caffeïns in Chlor-[1]), Aethoxy- und Hydroxycaffeïn, sowie die Rückverwandlung des letzteren in Chlorcaffeïn und Caffeïn:

---

gefunden und sich als gleichberechtigt ein Jahrzehnt nebeneinander gehalten; es sind die von Medicus und Fittig aufgestellten Formeln:

Harnsäure nach

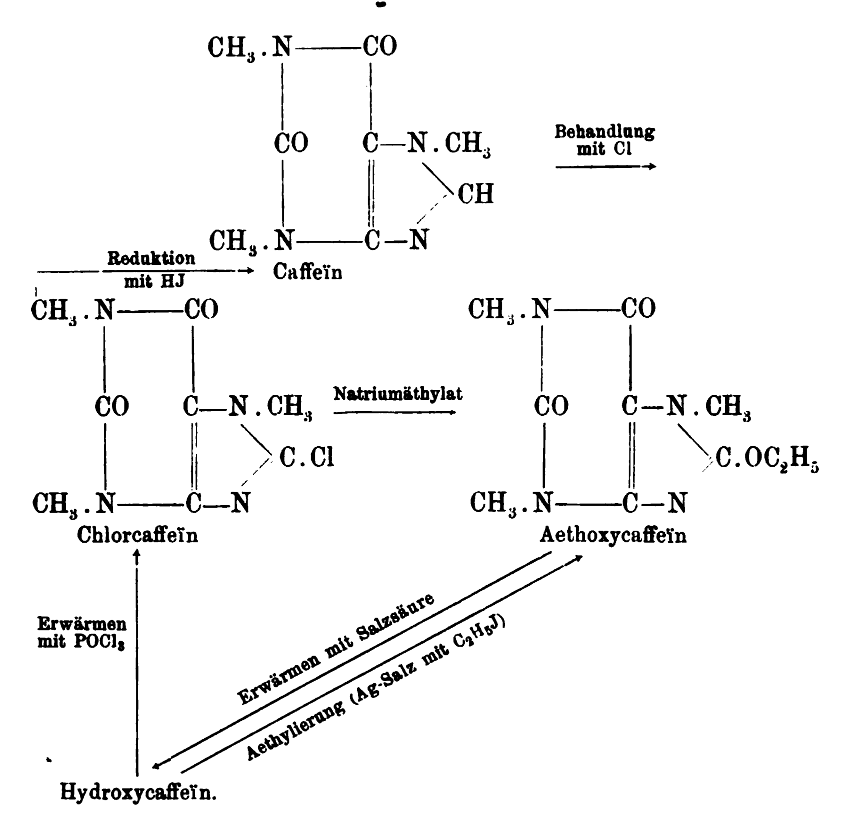


E. Fischers Untersuchungen über die Methylderivate der Harnsäure, vor allem der Nachweis, dass zwei isomere Monomethylharnsäuren existieren, haben dann zu Gunsten der Formel von Medicus entschieden (Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 1776). Gleichberechtigt mit derselben ist bei dem heutigen Stand unserer Anschauungen noch die sehr ähnliche Formel:

```
      N=====C.OH
      |     |
 HO.C       C—NH
      ||    ||  >C.OH
      N—————C—N
```

welche eine tautomere Form darstellt. Doch wird, mehr aus alter Gewohnheit als aus einem bestimmten Grunde, die erstere Formel bevorzugt.

[1]) Ann. d. Chem. **215**, 271.



3. Bei dem Hydroxycaffeïn wurde zuerst der sichere Nachweis geliefert, dass die Xanthinkörper eine doppelte Bindung enthalten. Denn es verwandelt sich durch Behandlung seines unbeständigen Bromadditionsproduktes mit Alkohol in das *Diäthoxyhydroxycaffeïn* [1]), dem also die Struktur

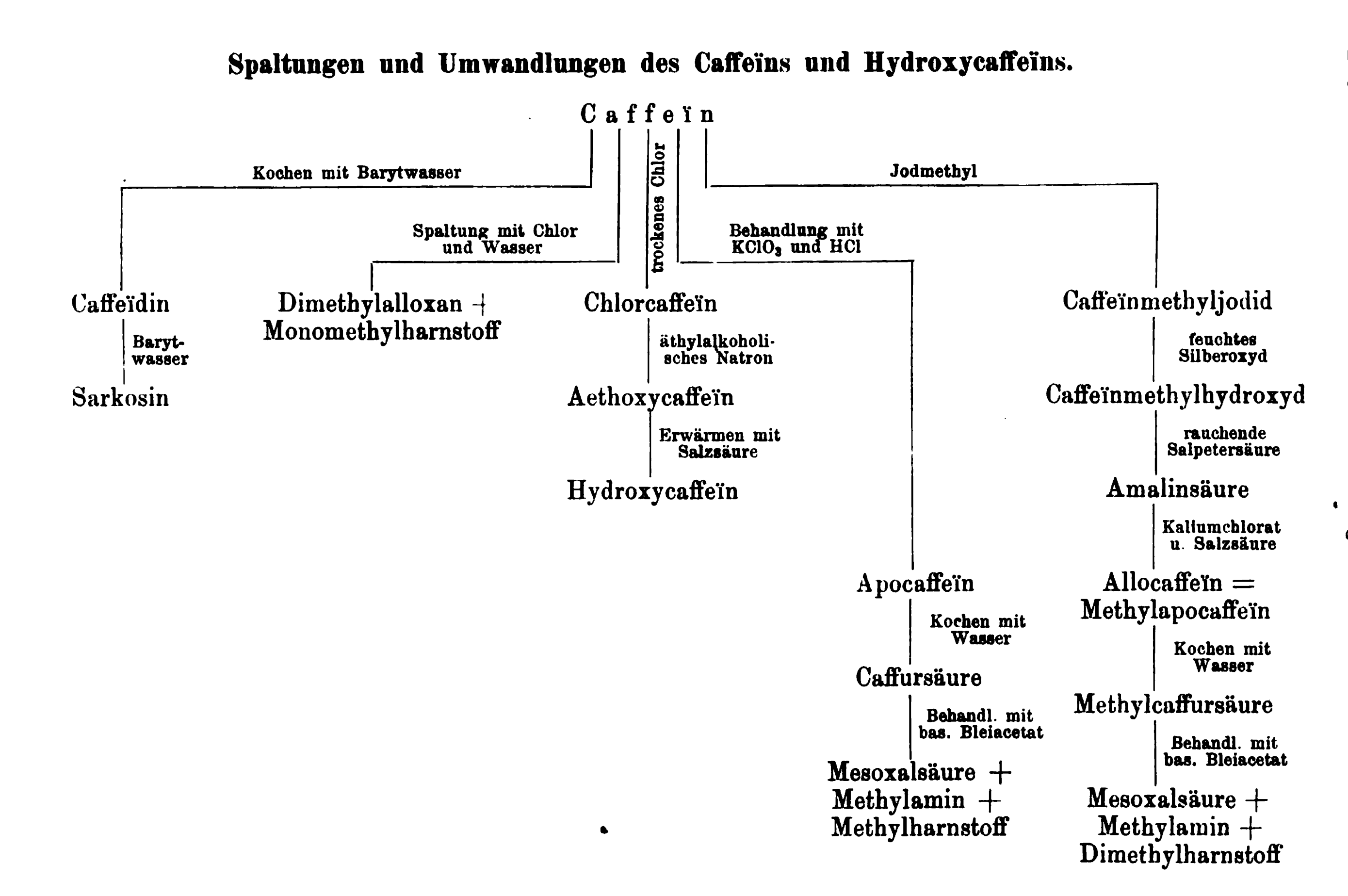
```
CH3.N————————CO
  |           |
  |           |
  CO  H5C2O.C—N.CH3
  |           |    \
  |           |     >COH
  |           |    //
CH3.N ———————C—N
             |
            OC2H5
```

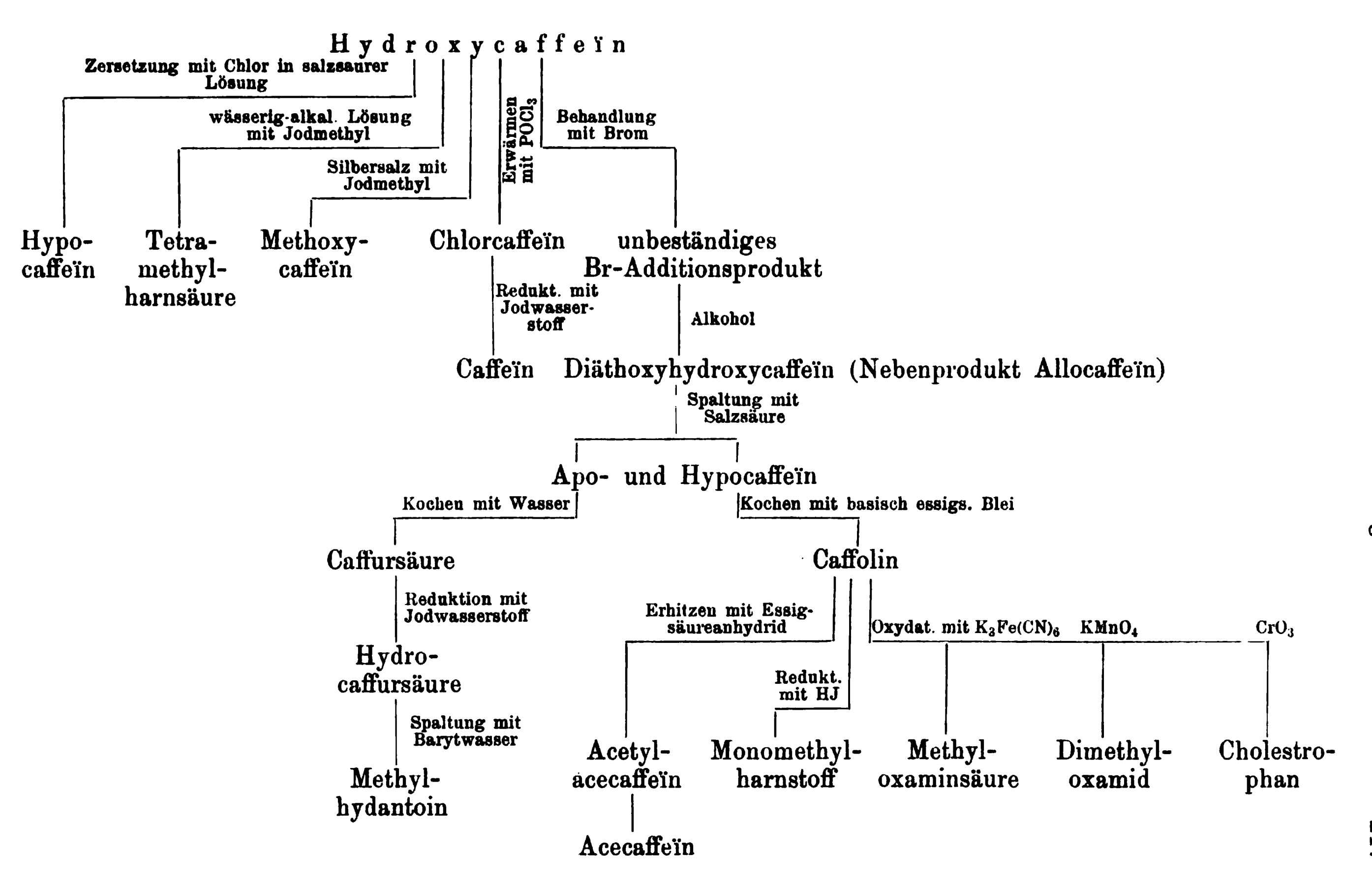
zuzuschreiben ist. Es wird durch Salzsäure in Apo- und Hypocaffeïn gespalten.

---

[1]) l. c. p. 273.

Spaltungen und Umwandlungen des Caffeïns und Hydroxycaffeïns.



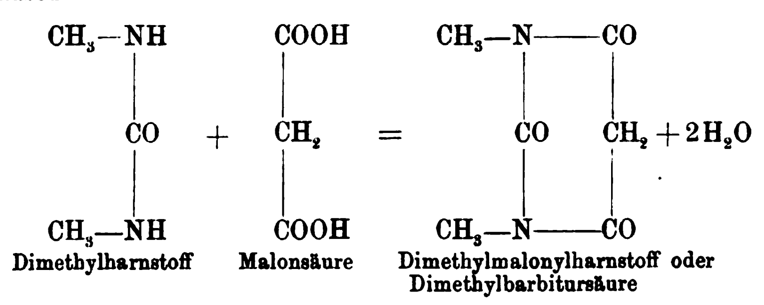

Hydroxycaffeïn
Zersetzung mit Chlor in salzsaurer Lösung
wässerig-alkal. Lösung mit Jodmethyl
Silbersalz mit Jodmethyl
Erwärmen mit $POCl_3$
Behandlung mit Brom
Hypo-caffeïn
Tetra-methyl-harnsäure
Methoxy-caffeïn
Chlorcaffeïn
unbeständiges Br-Additionsprodukt
Redukt. mit Jodwasser-stoff
Alkohol
Caffeïn
Diäthoxyhydroxycaffeïn (Nebenprodukt Allocaffeïn)
Spaltung mit Salzsäure
Apo- und Hypocaffeïn
Kochen mit Wasser
Kochen mit basisch essigs. Blei
Caffursäure
Caffolin
Reduktion mit Jodwasserstoff
Erhitzen mit Essig-säureanhydrid
Oxydat. mit $K_3Fe(CN)_6$
$KMnO_4$
CrO_3
Hydro-caffursäure
Redukt. mit HJ
Spaltung mit Barytwasser
Methyl-hydantoin
Acetyl-acecaffeïn
Monomethyl-harnstoff
Methyl-oxaminsäure
Dimethyl-oxamid
Cholestro-phan
Acecaffeïn

Die wichtigsten Spaltungen und Umwandlungen des Caffeïns und Hydroxycaffeïns sind auf p. 216 u. 217 noch einmal übersichtlich zusammengestellt.

Synthesen des Caffeïns.

E. Fischer hat, zum Teil gemeinschaftlich mit seinen Schülern, mehrere Synthesen des Caffeïns durchgeführt.

1. Die erste, von E. Fischer und L. Ach[1]) ausgeführte Synthese beruht auf der Verwandlung der 1,3-Dimethylharnsäure in Chlortheophyllin, welches bei der Methylierung Chlorcaffeïn liefert, das sich mittels Jodwasserstoff leicht zu Caffeïn reduzieren lässt. Da die 1,3-Dimethylharnsäure aus Dimethylalloxan bezw. Dimethylmalonylharnstoff erhalten werden kann und letzterer aus Malonsäure und Dimethylharnstoff entsteht, so war damit die totale Synthese des Caffeïns verwirklicht. Dieselbe vollzieht sich also in folgenden Phasen:



Die Dimethylbarbitursäure verwandelt sich durch die Einwirkung von salpetriger Säure leicht in Dimethylviolursäure. Die letztere gibt bei der Reduktion Dimethyluramil, das durch cyansaures Kalium in Dimethylpseudoharnsäure übergeführt wird.

```
CH3—N——CO                    CH3—N——CO
 |      |                      |      |
 CO    CH2     --HNO3-->       CO    C = NOH    --Reduktion-->
 |      |                      |      |
CH3—N——CO                    CH3—N——CO
                             Dimethylviolursäure
```

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 28, 3135.

CH_3—N——CO $\quad\xrightarrow{KCNO}\quad$ CH_3—N——C
CO $\quad$ C—NH_2 $\quad\quad$ CO $\quad$ CH—NH—CO—NH_2
CH_3—N——CO $\quad\quad$ CH_3—N——CO

Dimethyluramil $\quad\quad$ Dimethylpseudoharnsäure.

Die Dimethylpseudoharnsäure geht durch Wasserentziehung, welche nach langen, vergeblichen Versuchen durch Schmelzen mit Oxalsäure, noch einfacher beim Erhitzen der wässerigen Lösung mit verdünnten Säuren, gelang, in 1-3-Dimethylharnsäure über. Diese verwandelt sich beim Erhitzen mit Phosphoroxy- und Phosphorpentachlorid auf 140 bis 150° in das Chlorderivat des Theophyllins. Dasselbe lässt sich durch Reduktion mit Jodwasserstoff leicht in Theophyllin überführen, und durch weitere Methylierung des letzteren entsteht Caffeïn; oder es kann auch das Chlortheophyllin in Chlorcaffeïn übergeführt und dieses dann zu Caffeïn reduziert werden.

CH_3—N——CO $\quad\quad$ CH_3—N——CO
C $\quad$ CH—NH—CO—NH_2 $\xrightarrow{-H_2O}$ C $\quad$ C—NH $\xrightarrow{POCl_3 + PCl_5}$
$\quad\quad\quad\quad$ >CO
CH_3—N——CO $\quad\quad$ CH_3—N——C—NH

1,3-Dimethylharnsäure

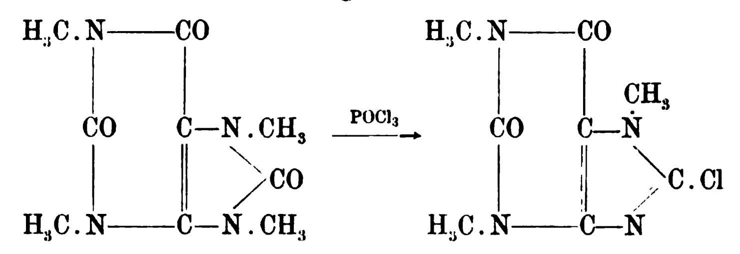
CH_3—N——CO $\quad\quad$ CH_3—N——CO
CO $\quad$ C—NH $\quad\xrightarrow{HJ}\quad$ CO $\quad$ C—NH $\quad\xrightarrow{JCH_3}$
$\quad$ >CCl $\quad\quad$ >CH
CH_3—C——C—N $\quad\quad$ CH_3—N——C—N

Chlortheophyllin $\quad\quad$ Theophyllin

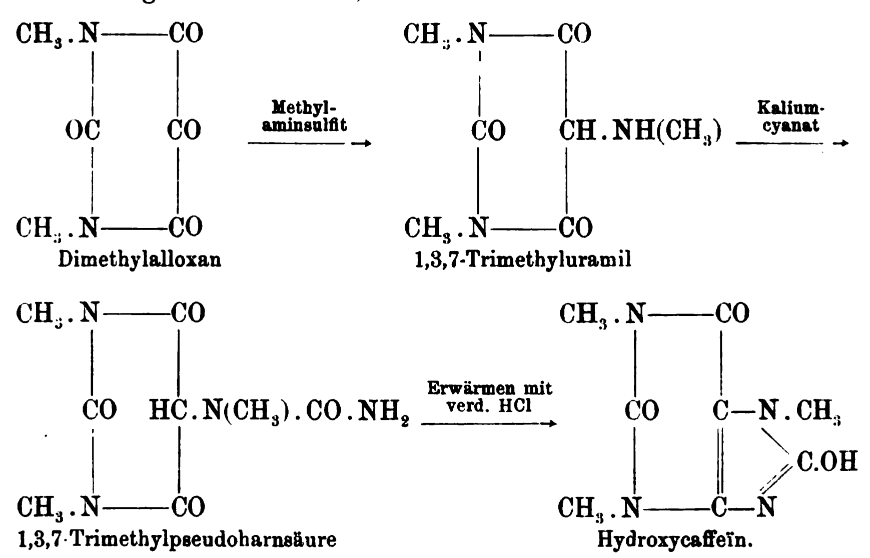
CH_3—N——CO
$\quad\quad\quad$ CH_3
CO $\quad$ C—N
$\quad\quad$ >CH
CH_3—N——C—N

Caffeïn.

2. Die zweite Synthese, durch welche zuerst die Gewinnung des Caffeïns aus der Harnsäure ermöglicht wurde, besteht in der Verwandlung der Tetramethylharnsäure in Chlorcaffeïn [1]). Tetramethylharnsäure entsteht bei der Methylierung der Harnsäure in wässerig alkalischer Lösung [2]). Sie geht beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid in Chlorcaffeïn über, indem das in Stellung 9 befindliche Methyl samt dem benachbarten Sauerstoff abgelöst wird.



3. Eine dritte, totale Synthese führt über das Hydroxycaffeïn, welches aus dem Dimethylalloxan über die 1,3,7-Trimethylpseudoharnsäure gewonnen wurde [3]).



Dimethylalloxan — 1,3,7-Trimethyluramil — 1,3,7-Trimethylpseudoharnsäure — Hydroxycaffeïn.

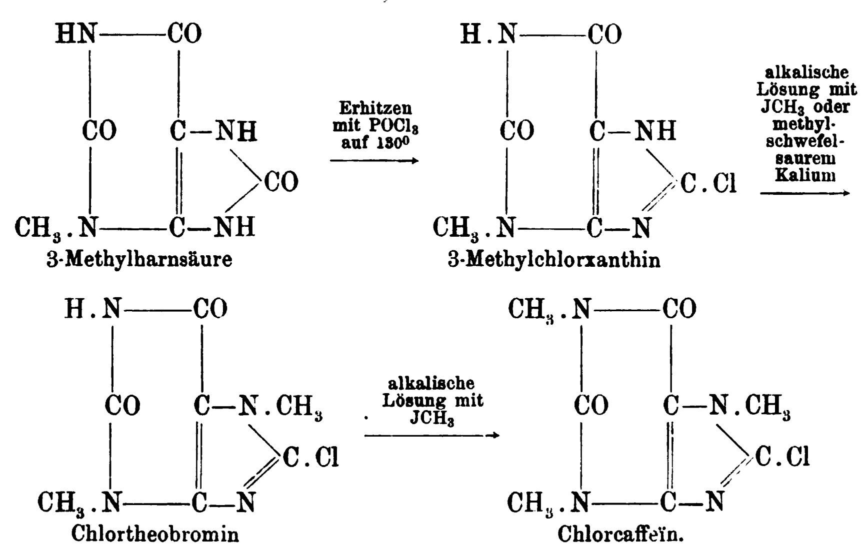
Die Wege, welche vom Hydroxycaffeïn zum Caffeïn führen, sind bereits erwähnt und auch aus der Zusammenstellung auf p. 215 u. 217 ersichtlich.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 3010.
[2]) Ch. C. **1897**, II, 157.
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 564.

4. u. 5. Zwei weitere Synthesen verbinden wiederum das Caffeïn mit der Harnsäure.

Die eine führt über die 3-Methylharnsäure und das 3-Methylchlorxanthin zum Chlorcaffeïn [1]).



Die andere beruht auf der Verwandlung der Harnsäure in Hydroxycaffeïn durch direkte Methylierung in wässerig-alkalischer Lösung bei niedriger Temperatur.

HN——CO | CO C—NH >CO | HN——C—NH ⟶ CH_3.N——CO | CO C—N.CH_3 >C.OH | CH_3.N——C—N

6. Zu diesen Synthesen kommt endlich noch die Bildung des Caffeïns durch Methylierung des Xanthins und seiner Monomethyl- und Dimethylderivate, welche selbst wieder synthetisch gewonnen werden können [2]).

Die angeführten Synthesen des Caffeïns sind nicht nur von grossem theoretischem Interesse, sondern dürften auch noch praktische Bedeutung erlangen. Vielleicht gelingt es, eine derselben bis zur

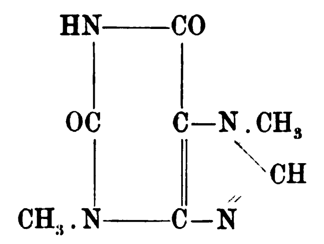
[1]) E. Fischer und F. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1980.
[2]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 469.

technischen Verwertung[1]) durchzubilden, so dass das Caffeïn durch die künstliche Bereitung ein billiges Material wird. Dann aber liesse sich durch Zusatz desselben zu den schon gebräuchlichen Kaffee- und Theesurrogaten ein wirklicher Ersatz für Kaffee und Thee schaffen.

Da Caffeïn und Theobromin auch geschätzte Heilmittel sind, so darf man von den synthetischen Resultaten auch eine Bereicherung der Pharmakologie erwarten.

Theobromin,

3,7-Dimethyl-2,6-Dioxypurin, (3,7-Dimethylxanthin).



Das Theobromin ist das am längsten bekannte und zugleich das wichtigste von den Dimethylderivaten des Xanthins. Es wurde 1842 von Woskresensky im Kakao aufgefunden[2]) und wird zweckmässig aus der käuflichen entölten Kakaomasse dargestellt; die gebräuchlichen Kakaoarten enthalten 1—2% Theobromin.

Theobromin stellt ein weisses, krystallinisches Pulver dar, sublimiert unzersetzt bei etwa 290°, ohne vorher zu schmelzen.

Es verbindet sich mit stärkeren Säuren zu Salzen, welche meist gut krystallisieren, sauer reagieren und von Wasser teilweise oder vollständig zersetzt werden. Andererseits liefert es auch mit Basen salzartige Verbindungen.

Konstitution des Theobromins.

Nachdem Glasson[3]) bei der Oxydation des Theobromins mit Bleisuperoxyd und Schwefelsäure die Bildung einer alloxanähnlichen Substanz beobachtet hatte und Rochleder[4]) bei der Oxydation mit

[1]) Die Firma C. F. Böhringer und Söhne in Waldhof bei Mannheim hat schon zahlreiche darauf hinzielende Patente genommen.

[2]) Ann. d. Chem. 41, 125.

[3]) Ebenda 61, 335, (1847).

[4]) Ebenda 71, 9; 79, 124, (1851).

Chlor Amalinsäure erhalten zu haben glaubte, was sich später als ein Irrtum herausstellte, zeigte Strecker[1]) 1861 die Verwandlung des Theobromins in Caffeïn durch Methylierung. 21 Jahre später erbrachte E. Fischer den Nachweis, dass das Theobromin Dimethylxanthin[2]) ist, und dass es durch feuchtes Chlor in *Monomethylalloxan* und *Monomethylharnstoff* zerlegt wird[3]).

Er hat das Xanthin durch Erhitzen seines Bleisalzes mit Jodmethyl im geschlossenen Rohr auf 100° in Theobromin übergeführt.

Die Spaltung der Base durch feuchtes Chlor in Monomethylalloxan und Monomethylharnstoff ist ganz analog derjenigen des Caffeïns in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff (siehe p. 214).

```
  HN——CO                                H.N——CO
  |    |                                 |    |        NH.CH3
  |    |                                 |    |          |
  CO   C—N.CH3     +2O+H2O=              CO   CO    +  CO
  |    |    \                            |    |          |
  |    |     >CH                         |    |         NH2
  |    |    //                           |    |
CH3.N——C—N                            CH3.N——CO
```

Dagegen führt die Behandlung des Theobromins mit trockenem Chlor in Chloroformlösung nicht, wie bei dem homologen Caffeïn, zu einem Chlorderivat, sondern das Theobromin erfährt eine komplizierte Zersetzung, welche zu einem neuen Abbau desselben geführt hat[4]).

---

[1]) Ebenda **118**, 170, (1861).

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 453; ferner Ann. d. Chem. **215**, 311, (1882).

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 32; ferner Ann. d. Chem. **215**, 303; vergl. auch Maly und Andreasch, Wien. Monatsh. **1882**, 107.

[4]) E. Fischer und F. Frank, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2604.

Bei andauernder Einwirkung von trockenem Chlor auf die in siedendem Chloroform suspendierte Base entsteht ein chlorreiches Produkt, welches aus der Chloroformlösung in prächtigen Krystallen ausfällt, aber so zersetzlich ist, dass seine Formel nicht festgestellt werden konnte. Durch Wasser wird dasselbe ausserordentlich leicht angegriffen und in eine Säure $C_7H_8N_4O_5$ verwandelt, welche drei Sauerstoffatome mehr als das Theobromin enthält und „*Theobromursäure*“ genannt worden ist. Ihre Struktur entspricht vielleicht dem folgendem Schema:

```
       NH————COOH
       |
       CO     CO—N.CH3
       |      |    >CO
   CH3.N——————C==N
```

Bei der Behandlung mit starkem Jodwasserstoff verliert die Theobromursäure ein Sauerstoffatom und verwandelt sich in die sogenannte „*Hydrotheobromursäure*“ $C_7H_8N_4O_4$.

Die entscheidenden Daten für die Beurteilung der Struktur des Theobromins hat erst die Synthese desselben aus der 3,7-Dimethylharnsäure geliefert.

Synthesen des Theobromins.

1. Die Synthese aus der 3,7-Dimethylharnsäure verläuft folgendermassen[1]:

Bei der Behandlung mit einem Gemisch von Phosphoroxychlorid und -pentachlorid verliert dieselbe das Sauerstoffatom 6

```
HN———CO                    N===C.Cl
|    |                     |   |
CO   C—N.CH3      ——→      CO  C—N.CH3
|    ||  \                 |   ||  \
|    ||   >CO              |   ||   >CO
|    ||  /                 |   ||  /
CH3.N———C—NH               CH3.N———C—NH
```

3,7-Dimethylharnsäure — 3,7-Dimethyl-2,8-Dioxy-6-Chlorpurin

und das hierbei entstehende Chlorid wird durch Erhitzen mit Ammoniak in die entsprechende Aminoverbindung

```
N===C.NH2
|   |
CO  C—N.CH3
|   ||  \
|   ||   >CO
|   ||  /
CH3.N———C—N.H
```

3,7-Dimethyl-6-Amino-2,8-Dioxypurin

verwandelt.

Bei abermaliger Behandlung mit Phosphoroxychlorid wird in dieser Aminoverbindung das in Stellung 8 befindliche Sauerstoffatom gegen Chlor ausgetauscht und durch Reduktion des so entstehenden Chlorids bildet sich dann das *3,7-Dimethyl-6-Amino-2-Oxypurin.* Diese Base verliert endlich bei der Behandlung mit salpetriger Säure die Aminogruppe und es entsteht das Theobromin.

---

[1]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1839.

```
N════C.NH2                     N════C.NH2
│    │                         │    │
CO   C—N.CH3         ——→       CO   C—N.CH3       ——→
│    ║   \                     │    ║   \
│    ║    >C.Cl                │    ║    >CH
│    ║   //                    │    ║   //
CH3.N————C—N                   CH3.N————C—N
```

3,7-Dimethyl-6-Amino-2-Oxy-8-Chlorpurin 3,7-Dimethyl-6-Amino-2-Oxypurin

```
HN————CO
│     │
OC    C—N.CH3
│     ║   \
│     ║    >CH
│     ║   //
CH3.N————C—N
```

3,7-Dimethyl-2,6-Dioxypurin
(Theobromin).

Durch diese Versuche ist aber, wie oben erwähnt, nicht allein die erste Synthese des Theobromins möglich geworden, sondern auch das entscheidende thatsächliche Material für die Feststellung seiner Struktur gewonnen. Denn die eben erwähnten beiden Aminokörper geben bei der Oxydation mit Chlor kein Methylguanidin und unterscheiden sich dadurch scharf von isomeren Verbindungen mit anderer Stellung der Methylgruppen, welche unter denselben Bedingungen mit grösster Leichtigkeit Guanidin bezw. Methylguanidin liefern. Durch diese Beobachtung war also die Stellung der Methylgruppen im Theobromin festgelegt.

Zwei andere, einfachere Synthesen des Theobromins sind später von E. Fischer und F. Ach beschrieben worden[1]).

2. Die eine beruht auf der Verwandlung der 3,7-Dimethylharnsäure in Chlortheobromin durch Kochen mit Phosphoroxychlorid

```
HN————CO                       HN————CO
│     │                        │     │
CO    C—N.CH3        ——→       CO    C—N.CH3
│     ║   \                    │     ║   \
│     ║    >CO                 │     ║    >C.Cl
│     ║   /                    │     ║   //
CH3.N————C—NH                  CH3.N————C—N
```

3,7-Dimethylharnsäure Chlortheobromin.

1) Ber. d. d. chem. Ges. 31, 1980.

3. Bei der anderen dient als Ausgangsmaterial die 3-Methylharnsäure. Sie wird zuerst in 3-Methylchlorxanthin und letzteres dann durch Methylierung in Chlortheobromin übergeführt (vgl. p. 221).

Da die 3-Methylharnsäure durch direkte Methylierung der Harnsäure entsteht, so ist man demnach im stande, aus dieser durch verhältnismässig einfache Operationen das Theobromin zu gewinnen.

Vielleicht führt eine der angeführten Synthesen zur billigen künstlichen Bereitung des Theobromins, was von nicht geringer Bedeutung wäre, da das Theobromin ein geschätztes Heil- und Genussmittel bildet.

Es soll auch nicht unerwähnt bleiben, dass das Theobromin beim Ausbau der Puringruppe wiederholt als Ausgangsmaterial gedient hat. Seine Bromverbindung [1]) lieferte bei der Zersetzung mit Alkali zuerst die 3,7-Dimethylharnsäure [2]).

Besonders fruchtbar ist ferner seine Behandlung mit Chlorphosphor gewesen. Durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 140° verliert es beide Sauerstoffatome und ein Methyl und verwandelt sich in das 7-Methyl-2,6-Dichlorpurin, mit dessen Hilfe die Synthese des Heteroxanthins und Paraxanthins und die Gewinnung zahlreicher anderer Purinderivate möglich wurde [3]).

Durch Erhitzen mit Phosphor-Oxychlorid und -Pentachlorid auf 160° wird es ferner in das 7-Methyltrichlorpurin verwandelt, welches auf diesem Wege entdeckt wurde, und dessen Metamorphosen zuerst die 7-Methylharnsäure und zahlreiche andere Produkte geliefert haben.

Theophyllin,

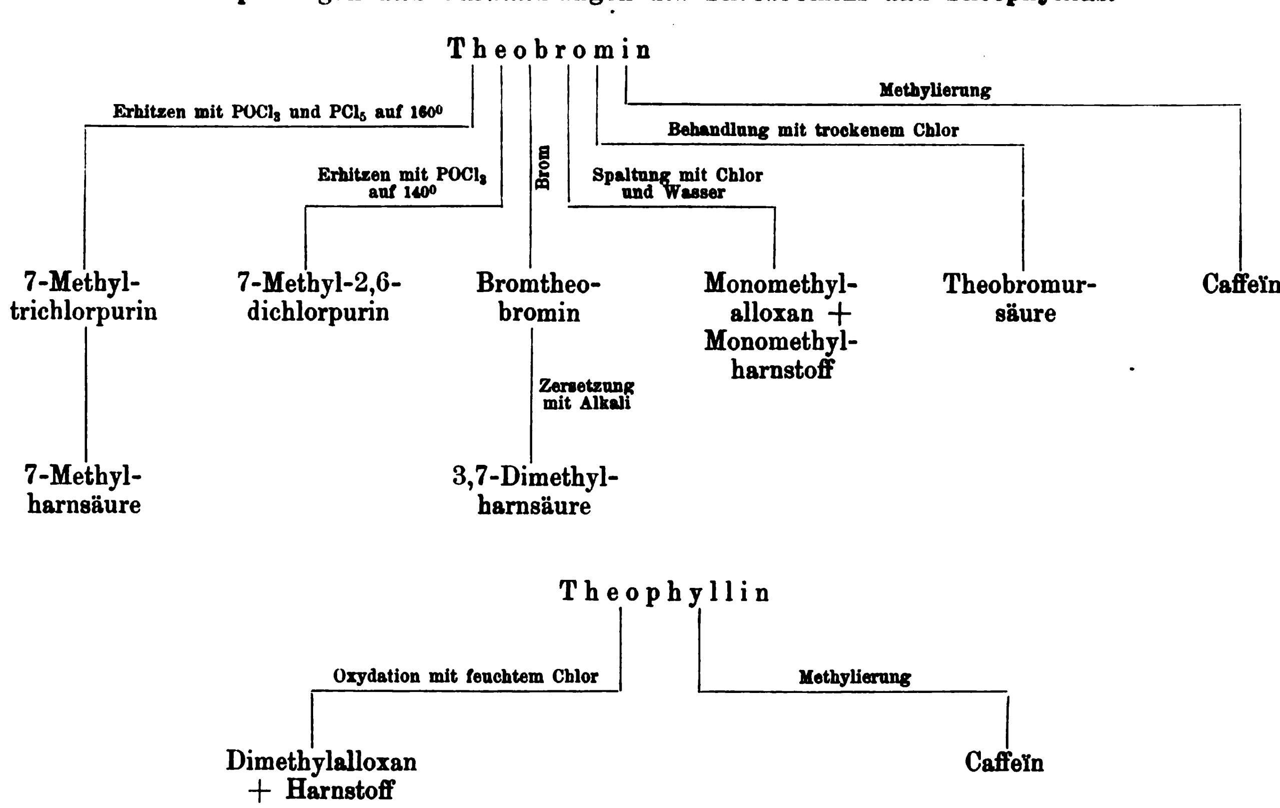
1,3-Dimethyl-2,6-Dioxypurin, (1,3-Dimethylxanthin).

```
CH3.N——CO
    |    |
    CO   C—N.H
    |    ||   \
    |    ||    >CH
    |    ||   //
CH3.N——C—N
```

Bezüglich einer möglichen tautomeren Form des Theophyllins vergl. man die Ausführungen über Purin p. 208.

[1]) Ann. d. Chem. 215, 305.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. 28, 2480.
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. 30, 2400.

Spaltungen und Umwandlungen des Theobromins und Theophyllins.



Das dem Theobromin isomere Theophyllin wurde von Kossel 1888 im Thee entdeckt.

Es krystallisiert mit 1 Molekül Krystallwasser, wird bei 110° wasserfrei. schmilzt bei 264° und ist in Wasser viel leichter löslich als Theobromin.

Kossel zeigte, dass es durch Methylierung in Caffeïn übergeht und bei der Oxydation mit feuchtem Chlor in Dimethylalloxan und Harnstoff zerfällt[1]).

Da auch das Caffeïn bei der Oxydation mit Kaliumchlorat und Salzsäure Dimethylalloxan $CO<^{N(CH_3)-CO}_{N(CH_3)-CO}>CO$ liefert, so muss es die dritte, nicht an den Alloxanring gebundene Methylgruppe des Caffeïns sein, welche den Unterschied desselben vom Theophyllin bedingt. Damit ergibt sich die Stellung der Methylgruppen in Theophyllin, wie sie in obiger Formel zum Ausdruck gebracht ist.

Das Theophyllin ist das erste Xanthinderivat, welches von E. Fischer und L. Ach synthetisch dargestellt wurde[2]). Diese Synthese, welche von der 1,3-Dimethylharnsäure ausgeht, ist bereits bei der Besprechung des Caffeïns (siehe p. 219) erörtert worden. Die 1,3-Dimethylharnsäure wird durch Behandlung mit Phospor-Oxychlorid und -Pentachlorid in Chlortheophyllin verwandelt und dieses dann reduziert.

Die Spaltungen und Umwandlungen des Theobromins und Theophyllins sind auf p. 227 noch einmal zusammengestellt.

Wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich ist, sind die Beziehungen zwischen den drei Alkaloiden Caffeïn, Theobromin und Theophyllin experimentell festgelegt, Synthesen derselben durchgeführt und die Konstitution jedes einzelnen ist vollständig aufgeklärt. Der Nachweis, dass diese Pflanzenbasen zum Xanthin, jenem wichtigen Auswurfstoff des Tierkörpers, in so naher Beziehung stehen, dürfte zu dem Schluss berechtigen, dass alle diese Körper durch dieselben chemischen Prozesse im Organismus gebildet werden.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **21**, 2164. Zeitschr. f. physiolog. Chem. **13**, 298.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 3135.



Alphabetisches Register.

Die fett gedruckten Seitenzahlen weisen meistens auf diejenigen Stellen hin, an welchen die Strukturformel der betreffenden Körper zu finden ist.

A.

B.

C.

M.

N.

O.

P.

S.

T.

V.

DIE

ALKALOIDCHEMIE

IN DEN JAHREN

1900—1904.

VON

DR. JULIUS SCHMIDT,
PRIVATDOZENT AN DER K. TECHNISCHEN HOCHSCHULE STUTTGART.



STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1904.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

Vorwort.

Die freundliche Aufnahme und Anerkennung, welche mein im Februar 1900 erschienenes Buch „Ueber die Erforschung der Konstitution und die Versuche zur Synthese wichtiger Pflanzenalkaloide" gefunden hat, veranlasste mich zur Verfassung der vorliegenden Schrift.

Dieselbe bildet eine Ergänzung und Fortsetzung des genannten Buches, in welchem die Literatur bis Ende 1899 berücksichtigt werden konnte. Sie behandelt — je nach ihrer Bedeutung mehr oder weniger ausführlich — die Publikationen, welche über wichtigere Alkaloide in der Zeit vom 1. Januar 1900 bis Ende Dezember 1903 erschienen sind. Wenn in diesem für andere Wissenschaften kurzen, bei dem raschen Entwicklungsgange der Chemie aber schon ansehnlichen Zeitabschnitte auch keine fundamentalen Umwälzungen auf dem Gebiete der Alkaloide stattgefunden haben, so ist doch so viel beachtenswertes Neues entdeckt worden, dass eine Zusammenfassung desselben sich als nützlich erweisen dürfte. Umsomehr als die Alkaloide mit ihren vielseitigen Beziehungen zum praktischen Leben nicht nur den Chemiker interessieren, sondern auch für den Pharmazeuten, den Arzt, den Pharmakologen und Pflanzenphysiologen Bedeutung haben.

Getreu den Grundsätzen, welche bei der Abfassung des ursprünglichen Werkes leitend gewesen sind, habe ich auch in der vorliegenden Schrift nur solche Tatsachen und Hypothesen behandelt, welche allgemeinere Bedeutung besitzen oder zu gewinnen versprechen. Wenn also eine oder die andere Publikation nicht näher berücksichtigt und nur mit einem Hinweis bedacht, oder wenn ein Reaktiönchen nicht

nach dem Werte gewürdigt worden ist, den ihm vielleicht sein Entdecker beimisst, so geschah dies in Verfolgung besagter Grundsätze und nicht in Unkenntnis derartiger Mitteilungen.

Allen, welche mir die Arbeit durch gütige Uebermittlung von Sonderabdrücken erleichtert haben, sei der verbindlichste Dank ausgesprochen. Ich richte an die Fachgenossen die Bitte um weitere Uebersendung von Sonderabdrücken ihrer einschlägigen Publikationen, vor allem solcher, die in weniger verbreiteten oder schwer zugänglichen Zeitschriften erscheinen.

Stuttgart, im Januar 1904.

Julius Schmidt.

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.

Ueberblick. — Einiges über allgemeine Methoden zur Konstitutionserforschung von Alkaloiden.

Einleitend möchte ich bemerken, dass noch immer relativ viele von den wichtigen Alkaloiden konstitutionell nicht so weit erkannt sind, dass wir von denselben ein vollkommen sicher stehendes Strukturbild entwickeln können.

So zum Beispiel lässt sich trotz des jetzt zufolge der Untersuchungen von L. Knorr, Vongerichten und Pschorr vorliegenden, sehr reichhaltigen experimentellen Materials das letzte Wort über die Konstitution der wichtigen Opiumalkaloide Morphin, Kodein und Thebain noch nicht sprechen. Das gleiche gilt für die Chinaalkaloide Chinin und Cinchonin.

Immerhin ist man bei den genannten Verbindungen der vollständigen Erkenntnis des molekularen Baues sehr nahe.

Bei anderen Alkaloiden hingegen war es in neuester Zeit möglich, die letzten Fragen nach der Konstitution zu beantworten. Es gilt dies zum Beispiel vom Nikotin, Atropin und Kokain, deren Formel sowohl durch Abbau als auch durch Synthese vollkommen sicher gestellt ist, vom Konydrin, Narkotin, vom Laudanosin, Pilokarpin u. a. m.

Ferner hat man bei verschiedenen Alkaloiden, über deren Konstitution bisher nichts oder nur wenig bekannt war, den Weg zur Konstitutionserforschung gebahnt. Hierher gehören zum Beispiel das im Tabak von A. Pictet neu entdeckte Alkaloid Nikotein, das aus dem Samen der gelben Lupine isolierte Lupinin.

Die synthetische Forschung hat in den letzten vier Jahren auf dem Gebiete der Alkaloidchemie verschiedene wichtige Erfolge gezeitigt.

A. Pictet konnte die vollständige Synthese des Nikotins durchführen.

Die von Willstätter vollzogene Darstellung des Tropidins und

Ueberführung desselben in ψ-Tropin und Tropin bedeutet die totale Synthese der Solanaceenalkaloide Atropin, Atropamin und Belladonin, welche bekanntlich Ester des Alkohols Tropin mit Tropasäure und Atropasäure sind und nach A. Ladenburgs Untersuchungen aus den Komponenten dargestellt werden können. Das gleiche gilt von der Synthese des Hyoscyamins, das sich nach den Arbeiten von Gadamer ebenfalls aus inaktivem Tropin und aus l-Tropasäure zusammensetzt[1]). Ein Kokaalkaloid, das Tropakokain, ist der Ester von ψ-Tropin mit Benzoesäure; da es sich nach C. Liebermann aus diesen Bestandteilen leicht zusammensetzen lässt, so ist es gleichfalls auf vollständig synthetischem Wege zugänglich geworden. Durch die Arbeiten von Willstätter und Bode ist auch die vollständige Synthese eines Kokains durchgeführt, welches hinsichtlich der Struktur mit dem natürlichen Kokain identisch ist, sich von diesem aber durch seine optische Inaktivität unterscheidet.

Die Synthese des Papaverins ist durch die Arbeiten von Paul Fritsch sehr nahe gerückt.

Theophyllin, Theobromin und Kaffein lassen sich nach W. Traube's elegantem Verfahren synthetisieren.

Bezüglich der allgemeinen Methoden, welche zur Ermittlung der chemischen Konstitution der Alkaloide dienen, sei folgendes aus der Neuzeit hervorgehoben.

Wie M. Freund[2]) und Becker gefunden haben, wird bei der Behandlung des Kotarninanils mit Jodmethyl ausser der Verwandlung des Restes $.NH.CH_3$ in $N(CH_3)_3J$ der Ersatz eines an Sauerstoff gebundenen Methyls durch ein Wasserstoffatom bewirkt[3]). Die Einwirkung von Jodmethyl auf Basen wird aber zum Zwecke der Feststellung, ob dieselben primärer, sekundärer oder tertiärer Natur sind, gerade bei der Alkaloidforschung sehr häufig angewendet. Wenn hierbei mit der Anlagerung von Methyl an Stickstoff eine Abspaltung von Methyl, welches an Sauerstoff gebunden war, verknüpft sein kann, *so erleidet der diagnostische Wert der Hofmannschen Methode beträchtliche Einbusse.*

Ihre Anwendung erfährt auch durch die Unfähigkeit mancher

---

[1]) Die Ueberführung des Atropins in d- und l-Hyoscyamin, welche an späterer Stelle näher besprochen wird, verdanken wir den Arbeiten von Gadamer und Amenomiya.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 1523 [1903].

[3]) Der Vorgang findet sich in dem über Kotarnin handelnden Abschnitt näher besprochen und formuliert.



Amine [1]) und insbesondere Chinolinbasen [2]), Halogenammoniumverbindungen zu liefern, eine Beschränkung. Dass sich bei dieser Reaktion sterische Einflüsse geltend machen können, zeigen die Untersuchungen von E. Fischer und Windaus [3]), von Pinnow und von Decker [4]) sehr deutlich. Es geht aus denselben hervor, dass durch die Ansammlung grösserer Atomkomplexe in der Nähe des reagierenden Stickstoffatomes die Reaktion ausserordentlich verlangsamt oder sogar vollständig verhindert wird. So zum Beispiel gelingt es bekanntlich nicht, Jodalkyle an Methyldiphenylamin in analytisch nachweisbarer Menge zu addieren.

Dagegen gewinnt die *Bestimmung der Methylimidgruppe nach der Methode von* J. Herzig und Hans Meyer [5]) für die Alkaloidforschung immer mehr an Bedeutung. Die Jodhydrate am Stickstoff methylierter Basen spalten beim Erhitzen auf 200—300° nach der Gleichung

$$R:N\begin{matrix} \diagup CH_3 \\ — H \\ \diagdown J \end{matrix} = R:NH + \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ J \end{matrix}$$

Jodmethyl ab, welches nach Art der Zeiselschen Methode [6]) bestimmt wird, indem man das durch Umsetzung desselben mit alkoholischer Silbernitratlösung gebildete Jodsilber wägt.

Als Herzig und Meyer ihre Methode erprobten, fanden sie, dass das Alkaloid der Jaborandiblätter, Pilokarpin, welches bereits aufgeklärt zu sein schien und nach der Formel von Hardy und Calmels drei Methylgruppen am Stickstoff aufweisen sollte, nur eine einzige Methylgruppe enthält, ein Widerspruch, welcher Pinner Anlass gab, das Alkaloid einer erneuten, gründlicheren Bearbeitung zu unterwerfen. Die Methylbestimmung nach der Herzig-Meyerschen Methode in der Ecgoninsäure zeigte, dass diese Verbindung entgegen der bisherigen Annahme die Gruppe $N.CH_3$, also tertiären Stickstoff, enthält.

Auf Grund der Beobachtung, dass die Methoxylgruppe in siedender

---

[1]) Häussermann, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 38 [1901]; Seelig, ebenda 478, 481; Morgan, Proc. **18**, 87 [1902].

[2]) Decker, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 261 [1903].

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 345, 1967 [1900].

[4]) Ebenda **36**, 2487 [1903].

[5]) Monatsh. f. Chemie **15**, 613; **16**, 599; 18, 379 [1897]. Man vergleiche auch M. Busch, Ber. d. d. chem. Ges. **35**, 1565 [1902]; Hermann Decker, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 2895 [1903).

[6]) Bericht über den III. internat. Kongress für angew. Chemie, Bd. II, 63 [1898].

Jodwasserstoffsäure verseift wird, während für die Abspaltung von an Stickstoff gebundenem Methyl Temperaturen von 200—300° erforderlich sind, haben Herzig und Meyer dann gleichzeitig das Verfahren für die Bestimmung von O-Methyl neben N-Methyl ausgearbeitet. Hinsichtlich der Brauchbarkeit dieser Methode für die Entscheidung zwischen Methoxyl und Methylimid ergibt sich aus Untersuchungen von M. Busch (man vergleiche Ber, d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1565 [1902]) folgendes: Bei negativem Ausfall der Probe kann zwar die Abwesenheit von Methoxyl als bewiesen gelten, während im anderen Falle nicht ohne weiteres ein eindeutiges Resultat erlangt wird.

Eine der elegantesten Abbaumethoden für Alkaloide, ungemein vielgestaltig in ihren Anwendungen und Erscheinungsformen und schon seit langem bekannt, ist die *„erschöpfende Methylierung"*, worunter wir im weitesten Sinne den Zerfall von Ammoniumoxydhydraten in der Hitze oder die Zerlegung quaternärer Ammoniumsalze durch Alkalien verstehen.

Bei der erschöpfenden Methylierung der Alkaloide korrespondieren die Prozesse meistens genau mit dem Abbau des N-Methylpiperidins zum Piperylen, jener klassischen Grundlage, die A. W. Hofmann geschaffen hat. Die Alkaloide enthüllen somit dabei ihr Kohlenstoffgerüst in Form von ungesättigten Kohlenwasserstoffen.

Die Konstitution des Piperylens, das man bisher als Divinylmethan

$$CH_2 = CH{-}CH_2{-}CH = CH_2$$

angesehen hat, ist erst jetzt von J. Thiele[1]) aufgeklärt worden. Die leichte Kondensierbarkeit des Cyklopentadiens[2]) liess erwarten, dass das bisher als Dirinylmethan angesehene Piperylen in gleicher Weise kondensierbar wäre. Mehrfach wiederholte Versuche ergaben indessen, dass Piperylen sich weder mit Benzaldehyd noch mit Oxalester unter den gleichen Bedingungen wie Cyklopentadien kondensieren lässt. Da *Piperylen* überdies bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat Ameisensäure und Essigsäure, nicht aber Malonsäure liefert, so kommt ihm *die Konstitution eines α-Methylbutadiens* zu,

$$CH_2 = CH{-}CH = CH\,.\,CH_3.$$

Die Bildungsweise des Piperylens aus Dimethylpiperidin kann in erster Linie nur ein Divinylmethan ergeben:

---

[1]) Ann. d. Chem. **319**, 226 [1901].

[2]) J. Thiele, Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 666 [1900].

$$CH_2 = CH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}N\begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown (CH_3)_3 \end{matrix} \longrightarrow$$

$$CH_2 = CH{-}CH_2{-}CH = CH_2 + H_2O + N(CH_3)_3.$$

Wahrscheinlich wirkt das abgespaltene Trimethylamin hier genau so schiebend auf eine Doppelbindung ein, wie bei den ungesättigten Laktonen [1]).

Dieselbe Wanderung einer Doppelbindung hat auch Willstätter [2]) bei der Darstellung des Cykloheptadiens beobachtet.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass die von Willstätter [3]) beobachtete Unbeständigkeit des einfachsten β-Betains (I) gegen Alkali neben der Beständigkeit von α-Betain (II) und γ-Betain (III) den längst gesuchten Schlüssel bietet zur Erklärung des Verhaltens zahlreicher Alkaloidspaltungs- und -Oxydationsprodukte bei der erschöpfenden Methylierung.

$$\text{I.} \quad \begin{matrix} CH_3 \diagdown \\ CH_3 {-} N{-}CH_2{-}CH_2 \\ CH_3 \diagup \dot{O}{-}{-}{-}\dot{C}:O \end{matrix} \qquad \text{II.} \quad \begin{matrix} CH_3 \diagdown \\ CH_3 {-} N{-}CH_2 \\ CH_3 \diagup \dot{O}{-}\dot{C}:O \end{matrix} \qquad \text{III.} \quad \begin{matrix} CH_3 \diagdown \\ CH_3 {-} N{-}CH_2{-}CH_2 \\ CH_3 \diagup O{-}CO{-}CH_2 \end{matrix}$$

Namentlich in der Gruppe des Ecgonins und des Granatanins existiert eine Fülle merkwürdiger Beobachtungen über das Verhalten erschöpfend alkylierter Aminosäuren, welche voll rätselhafter Widersprüche zu sein schienen und nunmehr leicht verständlich sind.

So werden, wie sich aus einer grossen Reihe von früheren Untersuchungen ergibt, die Jodmethylate von Ecgonin (IV), Anhydroecgonin, Hydroecgonidinester und Tropinsäureester (VI) durch Alkalien, resp. Alkalikarbonate in verschiedener Weise gespalten.

Dagegen sind die Esterjodmethylate des α-Ecgonins (V)

---

[1]) Man vergleiche J. Thiele, Ann. d. Chem. 319, 129 [1901].

[2]) Ann. d. Chem. 317, 214 [1901].

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. 35, 584 [1902].

R. Willstätter weist auch darauf hin (Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, 1912 [1902]), dass die Permanganatreaktion von Baeyers bei der Untersuchung der Alkaloide häufigere Berücksichtigung verdient. Manche Alkaloide, welche als ungesättigt gelten, lassen sich mit einem Reagensglasversuch als gesättigt erkennen. So zum Beispiel fand Willstätter mit Hilfe dieser Reaktion, dass das *Spartein*, welches nach den Untersuchungen von F. B. Ahrens sehr leicht oxydierbar ist, dennoch eine gesättigte Verbindung darstellt.

```
     CH2————CH————CH.COOH          CH2————CH————CH2
     |       |     |               |       |     |  /COOH
IV.  |     N.CH3  CH.OH        V.  |     N.CH3   C<
     |       |     |               |       |     |  \OH
     CH2————CH————CH2              CH2————CH————CH2
```

und seines niedrigeren Homologen, der N-Methylpyrrolidin-α_1-α_2-dikarbonsäure (VII), durchaus alkalibeständig.

```
                     CH3  CH3  J
                        \  |  /
                          N
                        /   \
VI.        CH3OOC.HC          CH.CH2COOCH3
                  |           |
                  H2C————————CH2

                     CH3  CH3  J
                        \  |  /
                          N
                        /   \
VII.        CH3OOC.CH         CH.COOCH3
                  |           |
                  CH2————————CH2
```

Somit sind die unbeständigen Ammoniumjodide β-Aminosäurederivate (IV und VI), die beständigen Jodide α- (VII) oder γ- (V)-Aminsäureverbindungen. Aehnliches gilt für die Granataninreihe.

Die gegebene Erklärung des Verhaltens der Jodmethylate bietet noch einen weiteren Vorteil. Sie erlaubt die genauere Formulierung zahlreicher Abbauprodukte von Alkaloiden, deren Konstitution bis jetzt zweifelhaft war. (Man vergleiche näheres hierüber in der oben zitierten Abhandlung von Willstätter.)

Beckurts und Frerichs haben gefunden, dass man bisweilen durch *Schmelzen von Alkaloiden mit Harnstoff* gute Aufschlüsse über die Einwirkung höherer Temperatur auf sie erzielen kann [1]). Sie haben

[1]) Es möge hier auch der Hinweis auf eine wohl allgemein interessierende Arbeit von H. Beckurts und W. Müller gestattet sein, wenn dieselbe sich auch nicht mit der Konstitutionserforschung und Synthese von Alkaloiden beschäftigt. Die genannten Forscher haben die Löslichkeit der wichtigsten Alkaloide in Wasser, mit Aether gesättigtem Wasser, mit Wasser gesättigtem Aether, Essigäther, Chloroform, Aether, Benzol, Petroläther und Tetrachlorkohlenstoff bestimmt. Sie

diesbezügliche Untersuchungen insbesondere am Berberin, Narkotin und Hydrastin ausgeführt. (Arch. der Pharm. **241**, 259 [1903].)

Wie früher, so werde ich auch bei der nachfolgenden Besprechung die wichtigen Alkaloide namentlich mit Bezug auf ihren basischen Bestandteil folgendermassen klassifizieren:

I. Alkaloide der Pyridingruppe.
II. Alkaloide der Pyrrolidingruppe.
III. Alkaloide der Chinolingruppe.
IV. Alkaloide der Isochinolingruppe.
V. Alkaloide der Morpholin(?)-Phenanthrengruppe.
VI. Alkaloide der Puringruppe.

Diejenigen der früher von mir behandelten Alkaloide, über deren Konstitution und Synthese nichts Neues von Bedeutung vorliegt, werden gar nicht oder nur kurz erwähnt werden.

Anderseits werde ich in die Besprechung einige Alkaloide aufnehmen, die früher nicht behandelt wurden, und über deren Konstitution nunmehr wichtige Aufschlüsse vorliegen. Nämlich: Konydrin und Pseudokonydrin, Nikotein, Hyoscyamin, Lupinin, Pilokarpin. Das letztere gehört, da es sich vom Glyoxalin ableitet, in keine der obigen Gruppen. Es kann aber, wie an der betreffenden Stelle näher begründet wird, gut an die Alkaloide der Puringruppe angegliedert werden.

I.

Alkaloide der Pyridingruppe.

Ueber das Coniin und Piperin liegt nichts bemerkenswertes Neues vor. Es möge nur auf einige Notizen von A. Ladenburg[1]) aufmerksam gemacht werden, welche sich gegen die Zweifel wenden, die bezüglich der Existenz des *Isoconiins* herrschen.

Conydrin und Pseudoconydrin.

Die Konstitution der beiden Schierlingsalkaloide Conydrin und Pseudoconydrin ist bis zum Jahre 1901 noch nicht festgestellt gewesen, da die umfassenden synthetischen Versuche von A. Laden-

geben gleichzeitig eine Zusammenstellung der den Schmelzpunkt, die Dichte, Löslichkeit, Identifizierung und Prüfung der erwähnten Alkaloide betreffenden Literaturangaben. Man vergleiche also Apoth.-Ztg 18 [1903], 208, 218, 223, 232, 248, 257, 266; Chem. Centr.-Bl. **1903** I, 1141.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 3416 [1901]; **36**, 3698 [1903].

burg sowie von C. Engler hinsichtlich der Stellung der Hydroxylgruppe in diesen Alkaminen keine Aufklärung gegeben haben.

Zunächst hat Ladenburg[1]) die Möglichkeit in Erwägung gezogen, es könne Conydrin die optisch aktive Modifikation des Pipecolylmethylalkins, $C_5H_9(CH_2 . CH[OH] . CH_3)NH$, sein, welches er in inaktivem Zustand synthetisch erhalten hat; doch äussert er späterhin die Annahme[2]), das Conydrin sei vielleicht Piperidyläthylalkin, $C_5H_9(CH[OH] . CH_2 . CH_3)NH$, während Pseudoconydrin sich von einem Isopropylpiperidin ableiten könnte.

Hingegen kamen C. Engler[3]) und A. Kronstein bei ihrer eingehenden Untersuchung des Conydrins und Pseudoconydrins zu der Schlussfolgerung, es sei unwahrscheinlich, dass die Hydroxylgruppe, wie meistens angenommen werde, bei diesen Basen in der Seitenkette stehe.

Nunmehr konnte R. Willstätter im Jahre 1901 durch

Oxydation des Conydrins[4])

mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung zeigen, dass sich die Hydroxylgruppe des Alkaloids in dem Propylrest befindet.

Er erhielt hiebei neben sirupösen Reaktionsprodukten hexahydrierte Picolinsäure und zwar linksdrehende *Pipecolinsäure*, welche sich mit der früher[5]) von Ladenburg auf synthetischem Wege erhaltenen Verbindung identisch erwies.

Die nämliche Säure konnte Willstätter auch isolieren bei der Oxydation des Pseudoconydrins.

Auf Grund der Bildung von Pipecolinsäure lassen sich folgende drei Konstitutionsformeln für Conydrin und Pseudoconydrin, welche beide ohne Zweifel strukturidentisch sind, in Betracht ziehen:

I.

```
         CH2
        /   \
  H2C  /     \ CH2
      |       |
  H2C  \     / CH.CH(OH).CH2.CH3
        \   /
         NH
```

II.

```
         CH2
        /   \
  H2C  /     \ CH2
      |       |
  H2C  \     / CH.CH2.CH(OH).CH3
        \   /
         NH
```

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 22, 2583 [1889].

[2]) A. Ladenburg und G. Adam, Ber. d. d. chem. Ges. 24, 1671 [1891].

[3]) C. Engler und A. Kronstein, Ber. d. d. chem. Ges. 27, 1779, 1783 [1894].

[4]) R. Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. 34, 3166 [1901].

[5]) Ladenburg, Ber. d. d. chem. Ges. 24, 640 [1891]; Ladenburg und Mende ebenda 29, 2887 [1896].

III.

$$
\begin{array}{c}
CH_2 \\
H_2C \quad\quad CH_2 \\
H_2C \quad\quad CH\,.\,CH_2\,.\,CH_2\,.\,CH_2\,.\,OH \\
NH
\end{array}
$$

Die Formel III ist sehr unwahrscheinlich, denn ein solches Alkamin würde sich wohl mit Hilfe von Chromsäure zu der entsprechenden Karbonsäure $C_5H_9NH(CH_2 . CH_2 . COOH)$ oxydieren lassen. So zum Beispiel konnten Willstätter und Fourneau im Lupinin (vergl. dieses) die Gruppe $CH_2 . OH$ glatt zum Karboxyl oxydieren.

Die Alkamine der Formeln II und III sind in inaktivem Zustand synthetisch dargestellt: das Piperidyläthylalkin (I) von C. Engler und F. W. Bauer[1]), das Pipecolylmethylalkin von A. Ladenburg[2]). Da die Englersche Base bei 214—216° siedet, dagegen die von Ladenburg ebenso wie Conydrin bei 224—226°, so spricht die grössere Wahrscheinlichkeit für die Strukturidentität mit dem Pipecolylmethylalkin.

In diesem Falle ist der Verlauf der Oxydation der nämliche wie bei Hygrin, welchem C. Liebermann die Konstitution $(C_5H_{10}N) . CH_2 . COCH_3$ zuschreibt und das bei der Einwirkung von Chromsäure die N-Methylpyrrolidinkarbonsäure (Hygrinsäure) liefert[3]).

Die Differenz in physikalischen Konstanten zwischen den natürlichen Alkaminen und dem synthetischen ist, da dieses inaktiv ist, für den Vergleich ohne Bedeutung.

Nikotin.

α-Pyridyl-β-Tetrahydro-N-Methylpyrrol.

$$
\begin{array}{ccc}
 & & CH_3 \\
CH & & N \\
HC \quad\quad C & — & CH \quad\quad CH_2 \\
HC \quad\quad CH & & H_2C — CH_2 \\
N & &
\end{array}
$$

1) C. Engler und F. W. Bauer, Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 2530 [1891]; **27**, 1775 [1894].

2) Ladenburg, Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2583 [1889]; **24**, 1671 [1891].

3) Vergl. R. Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 1161 [1900].

Ueber dieses Alkaloid liegen wichtige neue Untersuchungen von Amé Pictet vor, dem vor allem die vollständige Synthese desselben gelang. Zunächst sei erwähnt

Umwandlung des natürlichen, linksdrehenden Nikotins in inaktives Nikotin.

Es ist bekanntlich gelungen, eine Anzahl optisch aktiver Körper durch anhaltendes Erhitzen ihrer Lösungen in die inaktiven Formen zu verwandeln.

Eine solche Erscheinung haben Amé Pictet und A. Rotschy [1]) auch beim Nikotin beobachtet. Erhitzt man wässerige Lösungen des Monochlorhydrats oder Sulfats in zugeschmolzenen Röhren bei zwischen 180 und 250° liegenden Temperaturen, so wird ihr Drehungsvermögen allmählich kleiner und schliesslich gleich Null.

Aus den erhitzten Salzlösungen lässt sich das inaktive Nikotin nach bekannten Verfahren isolieren. Es zeigt in seinen Eigenschaften, wie Siedepunkt, spezifisches Gewicht (bei $\frac{19,4^0}{4^0} = 1,0109$), Brechungsexponent (bei $20^0 = 1,5280$) vollkommene Identität mit dem natürlichen, linksdrehenden Alkaloid. Auch Geruch, sowie Löslichkeitsverhältnisse sind bei den beiden Basen dieselben; ebensowenig konnte bei den Salzen ein Unterschied gefunden werden.

Aus dieser Identität der Eigenschaften beider Basen folgt, dass das inaktive Nikotin als ein blosses Gemenge der beiden aktiven Antipoden und nicht als eine racemische Verbindung zu betrachten ist.

Oxydation von Nikotin mit Wasserstoffsuperoxyd.

Die Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Nikotin, $C_{10}H_{14}N_2$, war schon früher [2]) von Pinner und Wolffenstein studiert worden und dabei als Reaktionsprodukt eine Verbindung $C_{10}H_{14}N_2O$, „*Oxynikotin*" genannt, erhalten worden, der Pinner später die Formel 1 zuschrieb.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 2353 [1900.]
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 63 [1891]; **25**, 1428 [1892].

```
            1.                                         2.

                      CH3                                        CH3
                       .                                          .
   CH                 NH                    CH                   N=O

HC     C ——— HC          CHO           HC      C ——— HC           CH2

HC     CH    H2C ——— CH2               HC      CH    H2C ——— CH2

   N                                        N
```

Auf Grund der inzwischen von Wolffenstein bei den alkylierten Piperidinen gemachten Erfahrungen liess sich aber jetzt annehmen, dass auch bei dem „Oxynikotin" einfach eine Sauerstoffanlagerung am Stickstoff stattgefunden habe, ohne Aufspaltung des Pyrrolidinringes, entsprechend der Formel 2.

Und in der Tat zeigt dieses „*Nikotinoxyd*", wie es jetzt genannt werden muss, nach Untersuchungen von Wolffenstein und Auerbach [1]) ganz das Verhalten wie die alkylierten Pyridinoxyde. So insbesondere die leichte Abspaltbarkeit des Sauerstoffatoms durch Einwirkung von schwefliger Säure und sogar schon von salpetriger Säure. Auch liess sich auf keine Weise eine Aldehydgruppe nachweisen.

Die Einwirkung von Jod auf Nikotin hat C. Kippenberger [2]) eingehend studiert, worauf ich nur verweisen möchte.

Synthese des Nikotins.

Die obige, von Pinner aufgestellte Konstitutionsformel des Nikotins hat schon 1895 durch Versuche von A. Pictet und Crépieux [3]) eine wichtige Stütze empfangen.

Pictet und Crépieux stellten durch Erhitzen von *β-Amidopyridin* (I) [4]) mit Schleimsäure *N-β-Pyridylpyrrol* (II) dar. Nach Analogie mit dem entsprechenden Acetyl- [5]) und Phenylpyrrol [6]) lagert sich das N-β-Pyridylpyrrol beim Erhitzen auf höhere Temperatur

---

[1]) Wolffenstein und Auerbach, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 2411 [1901].

[2]) C. Kippenberger, Z. anal. Ch. **42**, 232 [1903].

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**. 1904 [1895].

[4]) Das β-Amidopyridin wird aus Nikotinsäureamid durch Einwirkung von Kaliumhypobromit erhalten (A. Philips, Chem. Ztg. **18**, 642; F. Pollak, Wien. Monatsh. **16**, 45).

[5]) Ciamician und Silber, Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 698 [1887].

[6]) Pictet und Crépieux, Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 1905 [1895].

(Destillation durch schwach glühende Röhren) in α, β-*Pyridylpyrrol* (III) um, aus dem mit Jodmethyl eine Verbindung entsteht, die mit *Nikotyrinjodmethylat* (IV) identisch ist.

I. II.

III. IV.

Nikotyrinjodmethylat

Von diesem aus konnte Pictet nunmehr weiter zum Nikotin gelangen [1]).

Durch Destillation mit Kalk konnte er der Verbindung IV ein Molekül Jodmethyl entziehen. Die so erhaltene Base (V) ist identisch mit dem *Nikotyrin*, welches Étard durch gemässigte Oxydation des Nikotins darstellte.

Es war nunmehr die Rückverwandlung des Nikotyrins in Nikotin (VI) zu bewerkstelligen.

V. VI.

Nikotyrin Nikotin

Da die beiden Basen zueinander in derselben Beziehung stehen wie Pyrrol und Pyrrolidin, hat man zu diesem Zwecke vier Wasser-

---

[1]) Man vergleiche Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 2355 [1900]; Chem. Zeit. **1903**, 950; Bericht über die 75. Versamml. deutsch. Naturf. und Aerzte in Kassel.

stoffatome in den Pyrrolkern des Nikotyrins einzuführen, ohne zu gleicher Zeit den Pyridinkern zu hydrieren.

Diese Reduktion einer Hälfte des Moleküls erwies sich aber als nicht direkt ausführbar, da sich die beiden ungesättigten Ringe des Nikotyrins bei der Hydrierung durchaus ähnlich verhalten. Bei Anwendung schwacher Reduktionsmittel wird keiner angegriffen, bei energischer Hydrierung werden aber stets beide gleichzeitig reduziert.

Man kommt aber zum Ziele, wenn man zuerst ein Atom Jod in den Pyrrolkern einführt, was leicht durch Behandlung des Nikotyrins mit Jod in alkalischer Lösung geschieht. Das so gewonnene *Jodnikotyrin* lässt sich dann schon durch Zinn und Salzsäure reduzieren, wobei ein *Dihydronikotyrin* (VII) entsteht, welches verschieden ist sowohl von dem Dehydronikotin von Pinner und Wolffenstein, wie auch von dem Nikotein, welches Pictet und Rotschy im Tabak aufgefunden haben (vergl. S. 14). Mit Brom behandelt, liefert dieses Dihydronikotyrin ein Perbromid (VIII).

VII.

HC — CH_2, C — C, CH_2, N, N, CH_3

VIII.

Br C — CH_2, C — C, CH_2, N, N, H CH_3 Br . Br_2

Dieses lässt sich mit Zinn und Salzsäure weiter reduzieren; es entsteht eine Base, die alle Eigenschaften des Nikotins, das Drehungsvermögen ausgenommen, besitzt.

Zur Spaltung dieses inaktiven Nikotins in seine beiden optischen Antipoden erwies sich Weinsäure unter einer Reihe von Säuren am zweckmässigsten. Vorversuche mit dem natürlichen Nikotin zeigten, dass das Tartrat, $C_{10}H_{14}N_2 . 2 C_4H_6O_6 . 2 H_2O$, aus Alkohol gut kristallisiert. Es zeigt den Schmelzpunkt 98 bis 99° und ein Drehungsvermögen von + 24,68°. Durch Behandlung des synthetischen inaktiven Nikotins mit Weinsäure in dem richtigen Verhältnis gelang es, dasselbe Salz zu erhalten, während ein anderes, sirupöses Salz in der Mutterlauge zurückblieb.

Aus dem festen Salz wurde die Base in üblicher Weise in Freiheit gesetzt und es wurden 5 ccm einer Flüssigkeit erhalten, die sich mit dem natürlichen Nikotin völlig identisch erwies, wie folgende Zahlen dartun:

Natürliches Nikotin	Synthetisches Nikotin
Siedep.: 246,1° (korr.) unter 730 mm.	Siedep.: 246,1° (korr.) unter 784,5 mm.
Spez. Gew.: 1,0097 bei 20°	Spez. Gew.: 1,0081 bei 22,6°
$[\alpha]_D$ —166,55	$[\alpha]_D$ —161,19

Neue Alkaloide des Tabaks.

Die Tabakspflanze schien sich bisher von den meisten anderen alkaloidführenden Pflanzen dadurch zu unterscheiden, dass sie nur ein einziges Alkaloid, das Nikotin produziert. Gelegentlich der Bereitung einer grösseren Menge des Nikotins fanden A. Pictet[1]) und Rotschy jedoch, dass auch der Tabak mehrere Nebenalkaloide enthält, von welchen bisher drei isoliert wurden: *Nikotein*, *Nikotimin*, *Nikotellin*.

Die vier nunmehr bekannten Alkaloide[2]) scheinen chemisch nahe verwandt zu sein. Sie sind alle sauerstofffrei, unzersetzt flüchtig und in Wasser löslich. Sie besitzen alle im Molekül 10 Atome Kohlenstoff und 2 Atome Stickstoff und unterscheiden sich nur durch ihren Gehalt an Wasserstoff:

Nikotin	$C_{10}H_{14}N_2$
Nikotimin	$C_{10}H_{14}N_2$
Nikotein	$C_{10}H_{12}N_2$
Nikotellin	$C_{10}H_8N_2$.

Was die Menge der drei neu entdeckten Basen in den Tabaksblättern betrifft, so ist sie im Vergleich zu der des Hauptalkaloids sehr gering.

Ueber die Konstitution des *Nikotellins*, das weisse prismatische Nadeln vom Schmelzpunkt 147—148° bildet, liegen noch keine Aufschlüsse vor. Manche Reaktionen scheinen darauf hinzudeuten, dass es eine vom Nikotin abweichende Konstitution besitzt. Vom *Nikotimin*, einer farblosen Flüssigkeit, die zwischen 250° und 255° (unkorr.) siedet, lässt sich bis jetzt nur sagen, dass es eine zweisäurige Base ist, die neben einer Imidogruppe noch ein tertiär gebundenes Stickstoffatom enthält. Doch ist mit ziemlicher Sicherheit erforscht die

Konstitution des Nikoteins.

Gleich dem Nikotin ist das Nikotein, welches eine farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 266—267° (unkorr.), spezifischen Gewicht $d_4^{12,5} = 1,0778$,

[1]) Pictet und Rotschy, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 696 [1901]. Compt. rend. de l'Acad. des sciences **132**, 971.

[2]) Ein weiteres fünftes Alkaloid haben vielleicht S. Fränkel und A. Wogrinz aus dem Tabak isoliert. Monatsh. f. Chemie **23**, 236 [1902].

Brechungsindex bei 14° = 1,56021 und spezifischen Drehungsvermögen $[\alpha]_D$ = — 46,41° bildet, eine zweisäurige, bitertiäre Base.

Für die Beurteilung der Konstitution der Verbindung sind insbesondere folgende Tatsachen von Bedeutung:

1. Sie liefert durch Einwirkung starker Salpetersäure glatt Nikotinsäure. Sie enthält demnach, wie das Nikotin, einen in der β-Stellung substituierten Pyridinkern.

2. Sie gibt verschiedene für Pyrrolderivate charakteristische Reaktionen (zum Beispiel Rotfärbung eines mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspans unter bestimmten Bedingungen), enthält also auch einen Pyrrolkern. Dieser Kern muss unvollständig hydriert sein und eine doppelte Bindung enthalten, da das Nikotein Permanganat in schwefelsaurer Lösung sofort entfärbt.

3. In seinem ganzen Verhalten zeigt das Nikotein die grösste Aehnlichkeit mit dem isomeren Dihydronikotyrin, welches Pictet und Crépieux früher bei der Reduktion des Jodnikotyrins mit Salzsäure erhalten haben (vergl. S. 13).

Pictet und Rotschy schliessen aus alledem, dass das Nikotein dieselbe Kombination des Pyridinkernes mit einem hydrierten Pyrrolkerne enthält wie das Nikotin, und dass es sich von demselben in gleicher Weise unterscheidet wie das Dihydronikotyrin, d. h. durch den Mindergehalt zweier Wasserstoffatome im Pyrrolkern und deren Ersatz durch eine doppelte Bindung. Es kommt ihm demnach wahrscheinlich die Formel

HC═CH$_2$
C—HC CH$_2$
N N
CH$_3$

zu.

Physiologische Eigenschaften des Nikoteins. Das Nikotein ruft, wie die Untersuchungen von Veyrassat[1]) ergeben haben, im tierischen Organismus dieselben Erscheinungen hervor wie das Nikotin. Seine toxische Wirkung scheint aber eine noch grössere zu sein wie die des Nikotins.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 704 [1901].

II.

Alkaloide der Pyrrolidingruppe.

Vom N-Methylpyrrolidin leiten sich die verschiedenen Alkaloide der Atropin- und Kokaingruppe ab. Es sei vorausgeschickt, dass insbesondere die ausgezeichneten Untersuchungen von R. Willstätter über Atropin und Kokain bedeutungsvolle Ergebnisse geliefert haben.

Bevor wir hierauf eingehen, seien in Kürze erörtert die Untersuchungen von O. Hesse, von J. Gadamer und Ernst Schmidt, welche Hyoscin, Atroscin, Skopolamin und Skopolin betreffen.

Ueber Hyoscin und Atroscin[1].

Da Verwirrung in der Benennung des Solanaceenalkaloids von der Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ herrschte (nach Ladenburg und O. Hesse Hyoscin, nach E. Schmidt Skopolamin), hat zunächst O. Hesse das Hyoscin und das isomere (inaktive) Atroscin von neuem untersucht[2].

Hyoscin wurde 1882 von Ladenburg[3]) im amorphen Hyoscyamin entdeckt und durch das Goldsalz, das Jodhydrat und Bromhydrat charakterisiert; die ihm zugeschriebene Zusammensetzung $C_{17}H_{23}O_3N$ hat sich später als unrichtig erwiesen. Das von Merck in den Handel gebrachte Hyoscinbromhydrat

$$C_{17}H_{21}O_4N \,.\, HBr + 3\,H_2O$$

enthält als Verunreinigung höchstens Spuren fremder Basen. Ein Grund, wegen dieser Spuren das chemisch reine Alkaloid in Skopolamin umzutaufen[4]), liegt nach O. Hesse nicht vor, besonders da das käufliche Hyoscinjodhydrat rein ist. Die physiologische Wirkung des käuflichen Skopolamins ist nur dann eine etwas andere, wenn dieses Präparat erhebliche Quantitäten von Atroscin enthält.

Hyoscin wurde dann später noch in verschiedenen Solanaceen

---

[1]) **Zusammenstellung der seit dem Jahre 1900 erschienenen einschlägigen Abhandlungen.** J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **239**, 294 [1901]; O. Hesse, Journ. prakt. Chem. [2] **64**, 353 [1901]; J. Gadamer ebenda 565; Ernst Schmidt, Apoth.-Ztg. **17**, 592 [1902]; O. Hesse, Journ. prakt. Chem. [2] **66**, 194 (1902).

[2]) Journ. prakt. Chem. [2] **64**, 353 (1901].

[3]) Ladenburg, Ann. d. Chem. **206**, 299.

[4]) E. Schmidt, Arch. d. Pharm. **232**. 380.

gefunden. Es bildet einen farblosen Sirup, der in dünnen Schichten zu einem Firnis eintrocknet vom Schmelzpunkt etwa 50°.

Durch Einwirkung von Salzsäure bei 100° erhält man neben *Oscin Atropasäure* und etwas *Tropid*, durch überschüssiges Barytwasser bei 60° entsteht *Tropasäure*, beim Kochen aber oder bei Verwendung von Kali erhält man Atropasäure.

Atroscin hat Hesse[1]) zuerst, wenn auch nicht ganz rein, dargestellt, und es dann in dem käuflichen sogenannten Skopolaminbromhydrat nachgewiesen. Damit identisch sollen sein das inaktive Skopolamin von E. Schmidt, das Hyoscin von Bender und das kristallisierte Skopolamin von Luboldt. Atroscin, $C_{17}H_{21}NO_4$, kristallisiert gewöhnlich mit zwei Molekülen Wasser und zeigt dann den Schmelzpunkt 36—37°. War die Masse vor der Kristallisation stark entwässert, so erhält man ein Monohydrat, $C_{17}H_{21}NO_4 + H_2O$, vom Schmelzpunkt 56—57°. Das entwässerte Alkaloid schmilzt bei 82 bis 83°. Das Monohydrat geht an der Luft leicht in das Dihydrat über. Atroscin ist optisch inaktiv und liefert bei der Spaltung mit Kali oder Baryt *Oscin* und *Tropasäure* oder *Atropasäure*.

Das Hyoscin lässt sich in das Atroscin überführen. Beim Erhitzen des entwässerten Hydrobromids über den Schmelzpunkt (auf 192—197°) findet unter Bräunung eine langsame Inaktivierung, also Umwandlung in Atroscin, statt. Das Alkaloid selber ist beim Aufbewahren im Dunkeln unveränderlich; im Licht wird es sehr langsam umgewandelt. Alkalikarbonate, Kalk- und Barytwasser sind bei gewöhnlicher Temperatur ohne Einwirkung. Baryt wirkt bei 60° spaltend. Alkalien in starkem Ueberschuss in alkoholischer Lösung bewirken Spaltung; in kalter, verdünnter, wässeriger Lösung erzeugen zwei Aequivalente Kali keine Veränderung. Dagegen erhält man durch Spuren von Alkalien in alkoholischer Lösung eine schnelle Inaktivierung.

Die physiologische Wirkung des Hyoscins und Atroscins ist beruhigend, ohne schädliche Nebenreaktionen, wie beim Atropin; auch die mydriatische Wirkung übertrifft die des Atropins um das Mehrfache. Das Atroscin ist dem Hyoscin vorzuziehen. Käufliches „Skopolaminbromhydrat" enthält beide Alkaloide in wechselndem Verhältnis. Der Schmelzpunkt schwankt daher zwischen 178 und 190°.

J. Gadamer hebt in einer Erwiderung[2]) auf diese Mitteilungen

[1]) O. Hesse, Ann. d. Chem. **271**, 121.

[2]) Journ. prakt. Chem. **64**, 565 [1901]. Man vergleiche hiezu auch H. Kunz-Krause, Journ. prakt. Chem. [2] **64**, 569 [1901].

von O. Hesse folgendes hervor: *Atroscin*-Hesse ist das mit 2 Molekülen Wasser kristallisierende Alkaloid $C_{17}H_{21}NO_4 + 2H_2O$ vom Schmelzpunkt 37°, das beim Aufbewahren 1 Molekül Wasser abspaltet und in *i-Skopolamin*-Schmidt, $C_{17}H_{21}NO_4 + H_2O$, übergeht. Da beide Verbindungen nur verschiedene Hydrate desselben Alkaloids sind, ist der erstere Name, als der spätere, zu streichen. Den gleichen Standpunkt nimmt E. Schmidt ein[1]).

Beziehungen des Hyoscyamins zu Atropin und des Skopolamins zu i-Skopolamin[2]).

Hyoscyamin, der l-Tropasäure-i-tropinester, wird durch Alkalien in das inaktive Atropin[3]), den r-Tropasäure-i-tropinester (r = racemisch) übergeführt, wobei als Nebenreaktion hydrolytische Spaltung beider Alkaloide zu i-Tropin und Tropasäure auftritt. Einen weiteren Beweis für die Inaktivität des bei dieser Inversion entstehenden Atropins erblickt Gadamer in der von ihm gefundenen Tatsache, dass Hyoscyamin allein schon mit Wasser bei gewöhnlicher Temperatur in l-Tropasäure und inaktives Tropin hydrolytisch gespalten wird. Da hienach Tropin als inaktiv im Hyoscyamin vorhanden sein muss, so kann bei der Inversion des letzteren zu Atropin nur die Tropasäure in Frage kommen. Diese Inversion kann als „Racemisierung" aufgefasst werden, indem die Racemnatur der aus Atropin dargestellten inaktiven Tropasäure von Schlossberg[4]) nachgewiesen ist. In alkoholischer Lösung wird Hyoscyamin schon von selbst langsam, fast ohne hydrolytische Spaltung, zu Atropin invertiert, was durch Tropinzusatz beschleunigt wird.

In ähnlicher Weise wandelt sich in alkoholischer Lösung unter dem Einfluss von Alkalien und Basen, wie Tropin, das Skopolamin, der l-Tropasäure-i-skopolinester, in i-Skopolamin, den r-Tropasäure-i-skopolinester (= Atroscin Hesse) um, während in wässeriger Lösung hydrolytische Spaltung zu Tropasäure und i-Skopolin erfolgt.

Durch den von Gadamer erbrachten Nachweis, dass das Tropin im Hyoscyamin ebenso wie im Atropin inaktiv ist, dass also die Isomerie von Atropin und Hyoscyamin einzig und allein auf die Inaktivität, bezw. Aktivität des in diesen Basen enthaltenen Tropasäureesters

[1]) Ueber die Untersuchung des bei der Spaltung von Skopolamin mit Barytwasser entstehenden Skopolins vergleiche man E. Schmidt, Apoth.-Ztg. **17**, 592 [1902].

[2]) Gadamer, Arch. d. Pharm. **239**, 294, 321 [1901]; Amenomiya, Arch. d. Pharm. **240**, 498 [1902].

[3]) Siehe die Konstitutionsformel des Atropins S. 20.

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 1086 [1900].

zurückzuführen ist, war theoretisch die Ueberführbarkeit des Atropins in d- und l-Hyoscyamin gegeben. Experimentell ausgeführt wurde diese Ueberführung von Amenomiya[1]) dadurch, dass er zunächst käufliches Atropin in Tropin und r-Tropasäure verseifte, letztere nach dem Verfahren von Ladenburg und Hundt in d- und l-Tropasäure zerlegte und schliesslich das Tropin wieder mit d- oder l-Tropasäure vereinigte.

Um zu prüfen, ob Atropin tatsächlich r-Hyoscyamin sei, hat Cushny die

pharmakologische Wirkung des Atropins und l-Hyoscyamins miteinander verglichen und dabei folgendes gefunden. Auf das Zentralnervensystem der Säugetiere wirkt Atropin genau so wie l-Hyoscyamin, ebenso auf das Herz und die Enden der motorischen Nerven des Frosches. Hieraus folgt, dass das d-Hyoscyamin die gleiche Wirkung auf die genannten Organe dieser Tiere äussern wird, wie das Atropin und l-Hyoscyamin. Auf die Rückenmarksreflexe des Frosches wirkt Atropin dagegen stärker als l-Hyoscyamin; die entsprechende Wirkung des d-Hyoscyamins muss also eine stärkere sein als die des l-Hyoscyamins. l-Hyoscyamin wirkt seinerseits zweimal stärker auf die Nervenenden der Speicheldrüse, des Herzens und der Pupille der Säugetiere als das Atropin. Demnach muss das d-Hyoscyamin nur eine geringe oder gar keine Wirkung auf diese Nervenenden besitzen.

Diese das d-Hyoscyamin betreffenden Schlussfolgerungen wurden durch direkte Versuche mit der von Amenomiya und Gadamer dargestellten d-Base bestätigt. d-Hyoscyamin wirkte auf das Rückenmark des Frosches stärker als l-Hyoscyamin, dagegen nur etwa $^1/_{15}$ bis $^1/_{16}$ so stark wie letzteres auf die Nervenenden der Speicheldrüse, des Herzens und der Pupille der Säugetiere.

Aus diesen Tatsachen zieht J. O. Schlotterbeck[2]) einige Schlüsse in Bezug auf die Existenz dieser Basen in der lebenden Pflanze; so zum Beispiel nimmt er an, dass die Bildung des Atropins aus l- und d-Hyoscyamin erst beim Trocknen der Pflanze erfolge[3]).

---

[1]) Arch. d. Pharm. **240**, 498.

[2]) Amer. J. Pharm. 75, 454 [1903].

[3]) An dieser Stelle sei auch auf eine Mitteilung von E. Merck (D.R.P. Nr. 145996 vom 27. September 1902) hingewiesen. Hienach entstehen durch Einwirkung von Methyl- oder Aethylbromid auf die Alkaloide der Tropein- und Skopoleingruppe die Brommethylate und Bromäthylate der erwähnten Alkaloide. Diesen Verbindungen sollen die unerwünschten Nebenwirkungen der Alkaloide ganz oder teilweise fehlen, während die für die Therapie wichtigen Eigenschaften

Atropin und Kokain[1].

Bekanntlich leiten sich die wichtigen Alkaloide Atropin und Kokain von einem zyklischen Alkohole, dem Tropin, ab, so dass deren Konstitutionsauffassung ihren Ausdruck findet in den Formeln:

$$\begin{array}{lll} CH_2 — & CH — & CH_2 \\ | & | & | \\ | & N . CH_3 & CH . OH \\ | & | & | \\ CH_2 — & CH — & CH_2 \end{array}$$

Tropin.

$$\begin{array}{lllll} CH_2 — & CH — & CH_2 & & \\ | & | & | & & \\ | & N . CH_3 & CH . O . CO & — CH — & C_6H_5 \\ | & | & | & | & \\ CH_2 — & CH — & CH_2 & CH_2 . OH & \end{array}$$

Atropin = Tropasäureester des Tropins.

$$\begin{array}{lll} CH_2 — & CH — & CH . COOH \\ | & | & | \\ | & N . CH_3 & CH . OH \\ | & | & | \\ CH_2 — & CH — & CH_2 \end{array}$$

Ecgonin = β-Karbonsäure des Tropins.

$$\begin{array}{lll} CH_2 — & CH — & CH . COOCH_3 \\ | & | & | \\ | & N . CH_3 & C{<}^{H}_{O . CO . C_6H_5} \\ | & | & | \\ CH_2 — & CH — & CH_2 \end{array}$$

Kokain = Benzoylecgoninmethylester.

---

der Pflanzenbasen erhalten geblieben sind. Die Patentschrift enthält Angaben zum Beispiel über das Hyoscyaminbrommethylat, Atropinbrommethylat, Skopolaminbrommethylat u. a. m.

[1]) **Zusammenstellung der seit dem Jahre 1900 erschienenen, einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** R. Willstätter und Iglauer, Ueber Oxymethylentropinon. Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 359 [1900]. Willstätter und Bode, Ueber Alkalisalze von Amidoketonen. Ebenda 411. Willstätter, Synthese der Hygrinsäure. Ebenda 1160. Willstätter, Zur Kenntnis der Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Basen. Ebenda 1167. Willstätter und Iglauer, Reduktion von Tropinon zu Tropin und Tropan. Ebenda 1170. Ueber die Einwirkung von unterchloriger Säure auf tertiäre Amine. Ebenda 1636. Willstätter, Synthese des Tropidins. Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 129 [1901]. Willstätter und Bode, Zur Kenntnis der Ecgoninsäure. Ebenda 519. Ueberführung von Tropinon in r-Kokain. Ebenda 1457. Willstätter und Hollander, Synthese der Ecgoninsäure. Ebenda 1818. Willstätter, **Synthesen in der Tropingruppe. Ann. d. Chem. 317. 204—374 [1901].** Willstätter, Umwandlung von Tropidin in Tropin. Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 3163 [1901]. J. Gadamer, Ueber Tropinsäuren und die optischen Funktionen der asymmetrischen Kohlenstoffatome im Tropin und Ecgonin. Arch. d. Pharm. **239**, 663 [1901]. Willstätter, Zur Erklärung des Abbaues von Alkaloiden. Ber. d. d. chem. Ges. **35**, 591 [1902]. A. Ladenburg, Bildung von Tropin aus Tropidin und die Synthese des Atropins. Ber. d. d. chem. Ges. **35**, 1159 [1902]. Willstätter, Ueber die Umwandlung von Tropidin in Tropin. Ebenda 1870. Ladenburg, Umwandlung von Tropidin in Tropin. Ebenda 2295. O. Hesse, Zur Kenntnis des Ecgonins. Journ. prakt. Chem. [2] **65**, 91 [1902]. Willstätter, **Synthesen in der Tropingruppe. Ann. d. Chem. 326, 1—91 [1903].** Willstätter, Oxydation von Tropin und Ecgonin zu N-Methylsuccinimid. Ber. d. deutsch. Pharm. Ges. **13**, Heft 2 [1903].

Die wichtigen Erfolge, die insbesondere von R. Willstätter in dieser Gruppe in der Neuzeit errungen wurden, liegen auf synthetischem Gebiete. Bevor ich zur Besprechung derselben übergehe, seien noch einige Ergebnisse der analytischen Forschung hervorgehoben.

Konstitution der Ecgoninsäure.

Von den Abbauprodukten des Tropins und Ecgonins bedurfte insbesondere noch die Ecgoninsäure der Aufklärung. Die von R. Willstätter[1]) und A. Bode zu diesem Zwecke ausgeführten wenigen Versuche erlaubten sogleich einen Schluss auf die Konstitution der Ecgoninsäure.

C. Liebermann[2]) hat im Jahre 1890 in einer wichtigen Arbeit über die Oxydation des Ecgonins die Ecgoninsäure, $C_7H_{11}O_3N$, als Nebenprodukt der Oxydation von Tropin und Ecgonin mit Chromsäure aufgefunden: Links- und Rechtsecgonin lieferten die linksdrehende Modifikation vom Schmelzpunkte 117°, Tropin dagegen eine bei ca. 90° schmelzende Säure von zweifelhafter Reinheit. Liebermann hat die Frage noch offen gelassen, ob die Säuren beider Herkunft wirklich diesen Unterschied aufweisen oder ob der Schmelzpunkt der Säure aus Tropin durch eine Beimengung heruntergedrückt war.

In der Tat zeigen die Ecgoninsäuren aus Ecgonin und Tropin vollkommene Uebereinstimmung in ihrem Charakter und Verhalten, dagegen beträchtliche Unterschiede im Schmelzpunkt, in der Löslichkeit und Kristallform. Darin liegt nichts Auffälliges, da solche Differenzen zwischen Racemkörpern und aktiven Modifikationen häufig beobachtet werden. Das Oxydationsprodukt des Tropins ist die racemische Form der Ecgoninsäure.

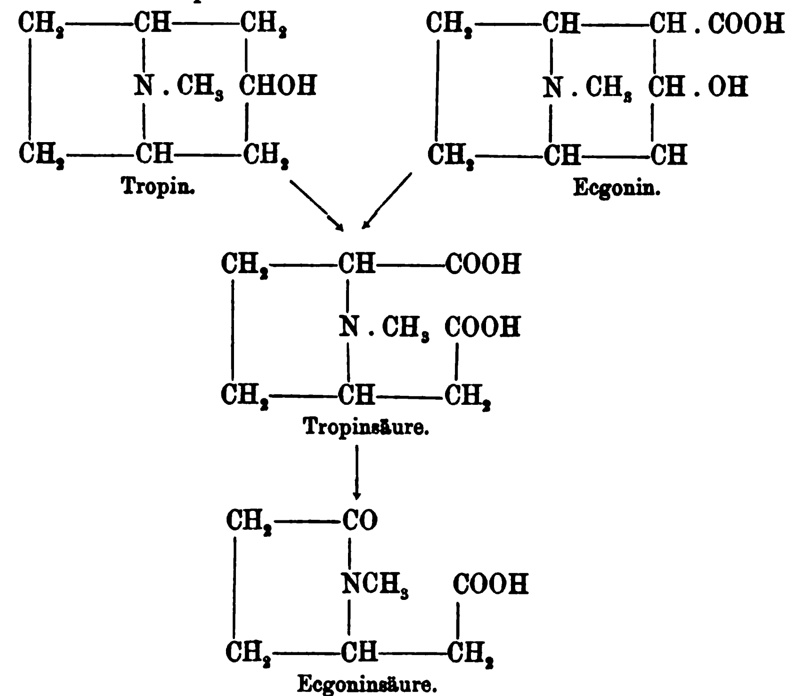
Liebermann vermutete in der Ecgoninsäure eine sekundäre Imidogruppe.

Willstätter und Bode haben den Methylester der Ecgoninsäure untersucht und gefunden, dass derselbe kein Nitrosamin liefert und nicht benzoyliert werden kann. So wurden sie veranlasst, die Ecgoninsäure auf Methyl am Stickstoff zu prüfen. Die Methylbestimmung nach der Herzig-Meyerschen Methode zeigte, dass die Ecgoninsäure jeglicher Herkunft die Gruppe $N.CH_3$, also tertiären Stickstoff enthält. Des weiteren wiesen die stark saure Natur der Ecgoninsäure und der neutrale Charakter ihres Esters, welcher mit Jodmethyl bei gewöhnlicher Temperatur nicht reagiert, sowie der hohe Siedepunkt desselben darauf hin, dass die Verbindung ein zyklisches Amid sei. Unter Berücksichtigung dieser Befunde und der geänderten Anschauungen über Tropin nahmen Willstätter und Bode an, dass die Ecgoninsäure N-Methylpyrrolidon-α-Essigsäure sei und er-

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 519 [1901].

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 2518 [1890]; **24**, 606 [1891].

klärten ihre Bildung aus Tropin und Ecgonin durch das Schema, nach welchem die Tropinsäure eine Zwischenstufe bedeutet:



Diese Annahme von der Konstitution der Ecgoninsäure wurde durch die von Willstätter und Hollander ausgeführte Synthese derselben (vergl. S. 35) bestätigt.

Oxydation von Tropin und Ecgonin zu N-Methyl-succinimid[1]).

Tropin und Ecgonin[2]) gehen in das nämliche Keton Tropinon[3]) über, welches bei kräftiger Einwirkung der Chromsäure die zweikarb-

---

[1]) Willstättter, Ber. d. d. Pharm. Ges. 13. [1903] Heft 2.

[2]) Ueber verschiedene neue Derivate des Ecgonins (Jodmethylat u. s. w.) vergleiche man O. Hesse, Journ. prakt. Chem. [2] 65, 91 [1902].

[3]) Willstätter und Iglauer (Ber. d. d. chem. Ges. 33, 359 [1900]) haben das Studium des Verhaltens von Tropinon ergänzt durch die Darstellung seiner Oxymethylenverbindung. Bekanntlich hat L. Claisen in seinen Untersuchungen über Oxymethylenverbindungen nachgewiesen, dass Ketone mit der Atomgruppierung $CO . CH_2 . R$ mit Ameisensäureestern bei Gegenwart von Natrium oder Natriumäthylat unter Bildung von Oxymethylenverbindungen reagieren, deren Entstehung sich zum Nachweis der mit dem Karbonyl verbundenen Methylengruppe eignet. Claisens Ergebnisse lassen sich ohne weiteres auf das Tropinon

oxylige Tropinsäure und das einkarboxylige Pyrrolidonderivat, die Ecgoninsäure, liefert. Bis zu diesen Körpern, deren Struktur allerdings zunächst unaufgeklärt blieb, haben schon Merlings und Liebermanns Versuche den Abbau geführt.

Nunmehr hat R. Willstätter den Abbau weiter geführt bis zu einem einfachen Pyrrolderivat. Es ist ihm gelungen, durch Einwirkung von konzentrierter Chromsäuremischung auf Tropinsäure und noch besser auf Ecgoninsäure das *Methylsuccinimid* zu erhalten. Damit ist nun aus Atropin und Kokain der Pyrrolidinkern in einer einfachen, wohlbekannten Form isoliert. Der Abbau lässt sich durch folgende Formelreihe zum Ausdruck bringen:

```
CH2—CH———CH2              CH2—CH———CH2            CH2—CH———CH—COOH
|    |    |               |    |    |             |    |    |
|   N.CH3 CH.OH ——→       |   N.CH3 C=O ←——       |   N.CH3 CH.OH
|    |    |               |    |    |             |    |    |
CH2—CH———CH2              CH2—CH———CH2            CH2—CH———CH2
  Tropin.                   Tropinon.               Ecgonin.
                               |
  ↓————————————————————————————
CH2—CH———CH2              CH2—CH———CH2            CH2———C=O
|    |    |               |    |    |             |      |
|   N.CH3 COOH  ——→       |   N.CH3 COOH  ——→     |     N.CH3
|    |                    |    |                  |      |
CH2—CH———COOH             CH2—C=O                 CH2———C=O
  Tropinsäure.              Ecgoninsäure.           N-Methylsuccinimid.
```

Optisch aktive Tropinsäuren und die optischen Funktionen der asymmetrischen Kohlenstoffatome im Tropin und Ecgonin[1].

Es ist J. Gadamer gelungen, die nach dem Verfahren von Merling[2]) durch Oxydation von Tropin mittels Kaliumbichromat und Schwefelsäure entstehende i-Tropinsäure

```
                 CH3
HOOC—HC———N———CH—CH2.COOH
      |         |
      |         |
     H2C———————CH2
```

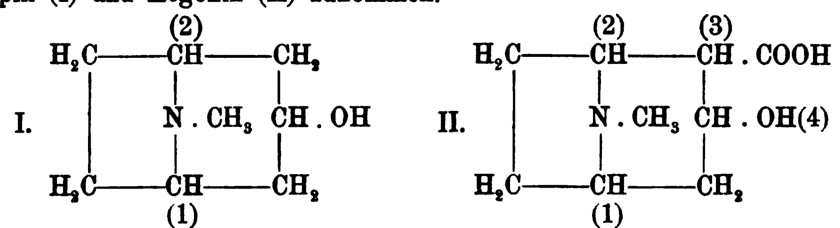
anwenden. Es nimmt den Rest der Ameisensäure auf und bildet eine schöne, kristallisierende Oxymethylenverbindung und ähnlich verbindet es sich mit Essigester unter Bildung von Aethyltropinon.

[1]) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **239**, 663 [1901].

[2]) Ann. d. Chem. **216**, 348.

mit Hilfe der Cinchoninsalze in die l- und d-Komponente zu spalten. Allerdings konnte bis jetzt nur die l-Tropinsäure (Schmelzpunkt 243° unter Zersetzung) in völlig reinem Zustande isoliert werden. Die Salze der l-Tropinsäure sind rechtsdrehend, die der d-Tropinsäure, wie es sich beim nicht völlig reinen Ammoniumsalze zeigte, linksdrehend.

Gadamer hat auch festzustellen versucht, welche optische Funktionen den einzelnen asymmetrischen Kohlenstoffatomen im Tropin (I) und Ecgonin (II) zukommen.



Als bewiesen ist zu betrachten, dass die Systeme 1 und 2 im Tropin und Ecgonin einander entgegengesetzt und zwar 1 links- und 2 rechtsdrehend wirken. Für die viel schwierigere Entscheidung der optischen Funktion der Systeme 3 und 4 im Ecgonin gibt Gadamer eine Reihe von Anhaltspunkten.

Synthesen in der Tropingruppe[1]).

Die Synthese von Atropin und r-Kokain, Atropamin, Belladonin, Hyoscyamin, Tropakokain.

Das Atropin ist der Tropasäureester des Tropins (s. S. 20). Nachdem schon vor längerer Zeit die Tropasäure von Ladenburg und Rügheimer synthetisch gewonnen und aus Tropin und Tropasäure das Atropin wieder aufgebaut worden war, lag bereits eine partielle Synthese desselben vor.

Zur völligen Synthese dieses Alkaloids fehlte noch die künstliche Darstellung des Tropins.

Aehnlich lagen die Verhältnisse beim Kokain, dem Benzoylecgoninmethylester (s. S. 20). Auch das Kokain konnte durch Esterifizierung aus seinen Spaltungsprodukten wieder aufgebaut werden. Diese Synthese wurde zuerst von Merck ausgeführt. Sie vollzieht sich beim Erhitzen des Ecgonins mit Benzoesäureanhydrid und Jodmethyl wie auch nach anderen Methoden der Esterifizierung:

[1]) R. Willstätter, Ann. d. Chem. 317, 204 [1901]; 326, 1 [1903].

$$C_8H_{13}N \begin{cases} COOH \\ OH \end{cases} + (C_6H_5CO)_2O + CH_3J =$$
Ecgonin

$$C_8H_{13}N \begin{cases} COOCH_3 \\ O . COC_6H_5 \end{cases} + HJ + C_6H_5COOH.$$

Zum völligen Aufbau des Kokains fehlte die künstliche Darstellung des Ecgonins, welche auf diejenige des Tropins zurückgreift.

Nunmehr ist die Synthese des Tropins gelungen und damit ist diejenige von Atropin und racemischem Kokain vollständig geworden.

Die Synthese des Tropins, von Willstätter durchgeführt, gliedert sich in zwei Teile: in die Synthese des Tropidins und in die Umwandlung von Tropidin in Tropin.

I. Synthesen des Tropidins.

R. Willstätter hat zwei Synthesen des Tropidins durchgeführt.

A. Im wesentlichen besteht die zunächst zu besprechende Synthese[1]) darin, dass der Weg des am gelindesten verlaufenden Abbaues der Tropinbasen, welcher zu den ungesättigten Kohlenwasserstoffen mit einem Ring von sieben Kohlenstoffatomen führt, in umgekehrter Folge beschritten wird. Korksäure lieferte als Ausgangsmaterial das Suberon, mit welchem sämtliche Umwandlungen bis zum reinen Torpidin durchgeführt wurden.

Die Synthese verläuft in folgenden drei Etappen:

1. Zyklohepten wird in Zykloheptadiën und Zykloheptatriën übergeführt.

2. Zykloheptatriën liefert α-Methyltropidin, das zu Δ^4-Methyltropan reduziert wird.

3. Halogenwasserstoffadditionsprodukte der monozyklischen Tropinbasen wandeln sich in bizyklische Tropanmethylammoniumsalze um.

1. Synthese des Zykloheptatriëns.

Als Ausgangssubstanz diente das *Suberon* oder Zykloheptanon, welches nach den Untersuchungen von Dale und Schorlemmer[2]), Spiegel[3]), Markownikoff[4]) und anderen Forschern aus Korksäure bei der Destillation des Kalksalzes entsteht; diese Säure lässt

[1]) Man vergleiche R. Willstätter, Ann. d. Chem. **317**, 307.
[2]) Ann. d. Chem. **199**, 147.
[3]) Ebenda **211**, 117.
[4]) Journ. f. prakt. Chem. [2] **49**, 409.

sich nach der Elektrolyse von Crum Brown und J. Walker[1]) aus Glutarsäure erhalten.

Das Suberon wurde zunächst in den Kohlenwasserstoff mit einer Doppelbindung, das *Zyklohepten,* übergeführt.

$$\begin{array}{l} CH_2-CH_2-CO \\ | \qquad\qquad\qquad | \\ | \qquad\qquad\quad CH_2 \\ | \qquad\qquad\qquad | \\ CH_2-CH_2-CH_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_2-CH_2-CH \\ | \qquad\qquad\quad \| \\ | \qquad\qquad\quad CH \\ | \qquad\qquad\qquad | \\ CH_2-CH_2-CH_2 \end{array}$$

Suberon. Zyklohepten.

Das kann geschehen entweder nach Markownikoff, indem man das Suberyljodid mit alkoholischem Kali behandelt, oder nach Willstätter, indem man das Reduktionsprodukt des Suberoxims, das Suberylamin (Aminozykloheptan) erschöpfend methyliert.

Die Einführung der zweiten Doppelbindung in den Siebenring war mit grossen Schwierigkeiten verknüpft. Sie gelang schliesslich in glatter Weise mit Hilfe der Einwirkung von Dimethylamin in indifferenten Lösungsmitteln auf das Zykloheptendibromid. Dabei entsteht gemäss der Gleichung:

$$\begin{array}{l} CH_2-CH_2-CHBr \\ | \qquad\qquad\qquad | \\ | \qquad\qquad\quad CHBr \\ | \qquad\qquad\qquad | \\ CH_2-CH_2-CH_2 \end{array} + 2NH(CH_3)_2 = \begin{array}{l} CH_2-CH_2-CH.N(CH_3)_2.HBr \\ | \qquad\qquad\qquad | \\ | \qquad\qquad\quad CH \\ | \qquad\qquad\qquad \| \\ CH_2-CH_2-CH \end{array}$$

$$+ NH(CH_3)_2 . HBr$$

eine ungesättigte Base, Δ^2-*Dimethylaminozyklohepten.*. Diese Base addiert Jodmethyl und liefert dann ein Ammoniumoxydhydrat, welches bei der Destillation in Trimethylamin und *Zykloheptadiën* zerfällt.

$$\begin{array}{l} CH_2-CH_2-CH-N(CH_3)_3OH \\ | \qquad\qquad\qquad | \\ | \qquad\qquad\quad CH \\ | \qquad\qquad\qquad \| \\ CH_2-CH_2-CH \end{array} = H_2O + N(CH_3)_3 + \begin{array}{l} CH_2-CH{=}CH \\ | \qquad\qquad\quad | \\ | \qquad\qquad\quad CH \\ | \qquad\qquad\quad \| \\ CH_2-CH_2-CH \end{array}$$

Das Dibromid des Zykloheptadiëns lässt sich auf verschiedenen Wegen in das Zykloheptatriën C_7H_8 umwandeln.

Mit Dimethylamin reagiert es unter Bildung einer zweisäurigen Base (Tetramethyldiaminozyklohepten), die bei erschöpfender Methylierung *Zykloheptatriën* liefert:

---

[1]) Ann. d. Chem. 261, 119.

$$\begin{array}{lll} CH_2-CH_2-CH.N(CH_3)_3.OH & & CH_2-CH{=}CH \\ \quad | \qquad\qquad\;\; | & & | \qquad\qquad\quad | \\ \quad | \qquad\qquad\; CH & = 2\,N(CH_3)_3 + 2\,H_2O + & | \qquad\qquad\; CH \\ \quad | \qquad\qquad\;\; \| & & | \qquad\qquad\quad \| \\ CH_2-CH-CH & & CH{=}CH-CH \\ \qquad\;\; | & & \\ \quad N(CH_3)_3OH & & \end{array}$$

Einfacher und glatter bewirkt man die Abspaltung von Bromwasserstoff mit Hilfe von Chinolin, wobei der ungesättigte Kohlenwasserstoff quantitativ entsteht:

$$\begin{array}{lll} CH_2-CH_2-CHBr & & CH_2-CH{=}CH \\ \quad | \qquad\qquad\;\; | & & | \qquad\qquad\quad | \\ \quad | \qquad\qquad\; CH & + 2\,C_9H_7N = 2\,C_9H_7N\,.\,HBr + & | \qquad\qquad\; CH \\ \quad | \qquad\qquad\;\; \| & & | \qquad\qquad\quad \| \\ CH_2-CHBr-CH & & CH{=}CH-CH \end{array}$$

Das synthetische Zykloheptatriën aus Suberon stimmte in Eigenschaften und Verhalten mit dem Tropiliden[1]) Ladenburgs vollständig überein, so dass also in den vorstehend geschilderten Reaktionen die Synthese des Tropilidens vorliegt.

2. Ueberführung von Zykloheptatriën in Tropidin.

Das Monohydrobromid des Zykloheptatriëns, in der Kälte bei Anwendung der molekularen Menge Bromwasserstoff entstehend, reagiert mit Dimethylamin in Benzollösung schon bei gewöhnlicher Temperatur unter glatter Bildung *von Dimethylaminozykloheptadiën*. Diese Base erwies sich als identisch mit dem *α-Methyltropidin*, welches nach G. Merling[2]) bei der Destillation von Tropidinmethylammoniumhydroxyd gebildet wird.

Durch Reduktion von α-Methyltropidin mit Natrium in alkoholischer Lösung entsteht ganz glatt das Δ^4-*Methyltropan*, indem die

---

[1]) Bei der Destillation mit Kalk, Baryt oder Natronkalk bildet das Tropin Wasserstoff, Methylamin, wenig Trimethylamin und Kohlenwasserstoffe. Unter den letzteren finden sich Valerylen C_5H_8 und hauptsächlich Tropiliden C_7H_8. Der Hauptverlauf dieser Reaktion lässt sich etwa durch folgende Gleichung ausdrücken:

$$\underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} = CH_3NH_2 + \underset{\text{Tropiliden.}}{C_7H_8} + H_2O$$

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **24**, 3108.



doppelt ungesättigte Base quantitativ zwei Atome Wasserstoff aufnimmt nach der Gleichung:

$$\begin{array}{ccc} & N(CH_3)_2 & \\ & | & \\ CH_2 - & CH - & CH \\ | & & \| \\ | & & CH \\ | & & | \\ CH_2 - & CH = & CH \end{array} + H_2 = \begin{array}{ccc} & N(CH_3)_2 & \\ & | & \\ CH_2 - & CH - & CH_2 \\ | & & | \\ | & & CH_2 \\ | & & | \\ CH_2 - & CH = & CH \end{array}$$

α-Methyltropidin. Δ^4-Methyltropan.

Das Δ^4-Methyltropan addiert in saurer Lösung Brom und bildet ein Dibromid, das sich in der Kälte langsam, dagegen in der Wärme rasch zum Bromtropanmethylammoniumbromid umlagert[1]):

$$\begin{array}{ccc} & N(CH_3)_2 & \\ & | & \\ CH_2 - & CH - & CH_2 \\ | & & | \\ | & & CH_2 \\ | & & | \\ CH_2 - & CH = & CH \end{array} + Br_2 = \begin{array}{ccc} & N(CH_3)_2 & \\ & | & \\ CH_2 - & CH - & CH_2 \\ | & & | \\ | & & CH_2 \\ | & & | \\ CH_2 - & CHBr - & CHBr \end{array} = \begin{array}{ccc} CH_2 - & CH - & CH_2 \\ | & | \diagup CH_3 & | \\ | & N - CH_3 & CH_2 \\ | & | \diagdown Br & | \\ CH_2 - & CH - & CHBr \end{array}$$

Dieses Bromtropanammoniumsalz geht bei der Einwirkung von Alkalilauge durch Abspaltung von Bromwasserstoff glatt in Tropidinmethylammoniumsalz über. Aus dem so dargestellten Ammoniumsalz entsteht bei der trockenen Destillation (des Chlorids) *Tropidin.* Dieses zeigte in sämtlichen Merkmalen mit der von Ladenburg aus Atropin dargestellten Base vollkommene Uebereinstimmung.

In nachfolgender Uebersicht wollen wir noch einmal kurz den eben beschriebenen Weg skizzieren, der vom Zykloheptatriën zum Tropidin führt:

---

[1]) Das Δ^4-Methyltropan verhält sich in dieser Beziehung ganz analog dem Dimethylpiperidin, das durch Anlagerung von Brom in *α-Brommethyl-N-dimethylpyrrolidinammoniumbromid* übergeht (Willstätter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 365) nach den Formeln:

$$CH_2 = CH-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2 + Br_2 =$$

$$CH_2Br-CHBr-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2 = \begin{array}{ccc} & CH_3\ CH_3\ Br & \\ & \diagdown | \diagup & \\ & N & \\ & \diagup \quad \diagdown & \\ CH_2 & & CH-CH_2Br \\ | & & | \\ CH_2 & - & CH_2 \end{array}$$

```
CH2—CH=CH          CH2—CHBr—CH           N(CH3)2
|      |           |        ||               |
|      CH  →       |        CH  →       CH2—CH——CH
|      ||          |        |           |       ||
CH=CH—CH           CH2—CH=CH            |       CH  →
                                        |       |
                                        CH2—CH=CH
Zykloheptatriën.   Monohydrobromid.     α-Methyltropidin.
```

```
    N(CH3)2              N(CH3)2
       |                    |
CH2—CH——CH2         CH2—CH——CH2          CH2—CH———CH2
|        |          |        |           |   |  /CH3  |
|        CH2 →      |        CH2  →      |   N<—CH3   CH2 →
|        |          |        |           |   |  \Br   |
CH2—CH=CH           CH2—CHBr—CHBr        CH2—CH———CHBr
Δ4-Methyltropan.        Bromid.          Bromtropanbrommethylat.
```

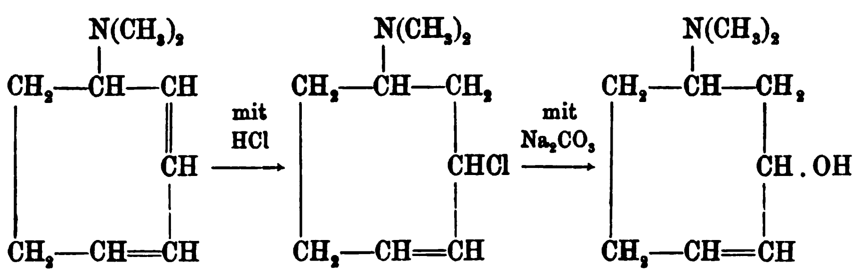
```
CH2——CH———CH             CH2——CH———CH
|    |  /CH3 ||          |    |     ||
|    N<—CH3  CH          |    N—CH3 CH
|    |  \Br  |           |    |     |
CH2——CH———CH2            CH2——CH———CH2
Tropidinbrommethylat.        Tropidin.
```

B. Die zweite Synthese des Tropidins geht aus vom α-Methyltropidin, dessen synthetische Bildungsweise aus Suberon eben erörtert wurde. Lässt man auf das Salzsäureadditionsprodukt des α-Methyltropidins Natriumbikarbonat in wässeriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur einwirken, so wird das Chloratom gegen Hydroxyl ausgetauscht [1]) und es entsteht das ψ-*Methyltropin,* in allen charakteristischen Derivaten mit dem Alkamin aus ψ-Tropin [2]) übereinstimmend:

---

[1]) Ein geringer Teil der Hydrochlorbase isomerisiert sich zum Tropidinchlormethylat.

[2]) Bei dem Abbau von Tropin und ψ-Tropin durch Methylierung nach A. W. Hofmann entstehen zwei geometrisch isomere Alkamine, welche als das Methyltropin und ψ-Methyltropin bezeichnet werden.



Das Methyltropin liefert durch Anlagerung von Brom ein Dibromid, welches, aus seinen Salzen in Freiheit gesetzt, schon bei gewöhnlicher Temperatur leicht durch intramolekulare Alkylierung in das schön kristallisierende quaternäre Ammoniumbromid übergeht nach dem Schema:

```
            N(CH3)2
            |
CH2——————CH——————CH2              CH2——————CH——————————CH2
|                 |                |        |  /CH3      |
|                 CH.OH  ———→      |        N<—CH3      CH.OH
|                 |                |        |  \Br       |
CH2——————CHBr————CHBr             CH2——————CH——————————CHBr
```

Bei der Behandlung mit Zinkstaub und konzentrierter Jodwasserstoffsäure wird das bromierte Ammoniumsalz unter Erhaltung des Tropanringes reduziert. Dabei treten Brom und Hydroxylgruppe zugleich aus und es entsteht *Tropidinjodmethylat.*

```
CH2—CH————CHBr                    CH2—CH————CH
|   |  /CH3  |                    |   |  /CH3 ‖
|   N<—CH3  CHOH + H2   =         |   N<—CH3  CH + HBr + H2O
|   |  \J    |                    |   |  \J   |
CH2—CH————CH2                     CH2—CH————CH2
```

Das Jodmethylat wird in bekannter Weise in das Chlormethylat übergeführt. Das letztere liefert bei der Destillation unter vermindertem Druck das *Tropidin.*

II. Synthese des Tropins.

Das Tropidin lässt sich in ψ-Tropin [1]) umwandeln. Der Weg von der ungesättigten Base zum Alkamin führt über ihre Halogen-

[1]) Von den beiden geometrisch isomeren Alkoholbasen Tropin und ψ-Tropin, deren Isomerie durch folgende Raumformeln

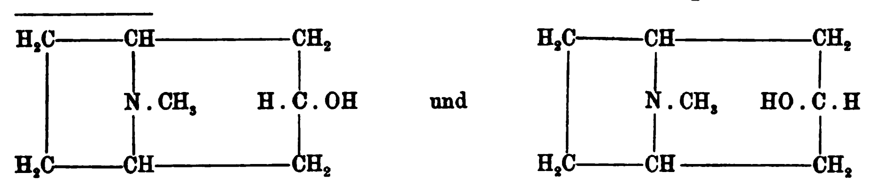
wasserstoffadditionsprodukte. Das Bromwasserstoffadditionsprodukt des Tropidins, das *(3)-Bromtropan* liefert, wie Willstätter[1]) gefunden hat, am besten beim Erhitzen mit Schwefelsäure im Einschlussrohr auf 200° das *ψ-Tropin.*

```
CH2———CH————CH2            CH2———CH————CH2
|      |      |            |      |      |
|     N.CH3  CH.Br  ——→    |     N.CH3  CH.OH
|      |      |            |      |      |
CH2———CH————CH2            CH2———CH————CH2
```

Dadurch ist die Synthese des ψ-Tropins und auch die des Tropins vollständig geworden, da ψ-Tropin sich nach einer Untersuchung von R. Willstätter und F. Iglauer[2]) durch Oxydation zu Tropinon und Reduktion des Ketons mit Zinkstaub und konzentrierter Jodwasserstoffsäure in Tropin überführen lässt[3]).

Die Bildung der beiden Alkamine bedeutet, wie Willstätter hervorhebt, die totale Synthese der Solanaceenalkaloide Atropin, Atropamin und Belladonin, welche bekanntlich Ester des Alkohols Tropin mit Tropasäure und

---



gut veranschaulicht werden kann, lässt sich das alkalilabile Isomere (die Atropinbase Tropin) durch Erhitzen mit Natriumamylat in das stabile Isomere (die Kokabase ψ-Tropin) umwandeln. Da die entgegengesetzte Umlagerung in Tropin nicht ausführbar war, muss diese Umwandlung auf indirektem Wege, nämlich durch Reduktion des Ketons bewirkt werden (siehe oben).

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34** [1901], 3163. Ann. d. Chem. **326** [1903], 23. Man vergleiche auch A. Ladenburg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35** [1902], 1159, 2295 und 2538. Die Angaben von A. Ladenburg (Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 1780 und 2225 [1890]) bezüglich der Ueberführung von Tropidin in Tropin mit Bromwasserstoff in der Kälte hat Willstätter nicht bestätigt gefunden.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **33** [1900], 1170.

[3]) Da das Tropinon auch als Oxydationsprodukt des Ecgonins erhalten worden ist (Willstätter u. W. Müller, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2655 [1898]), so bedeutet die Reduktion des Ketons zu Tropin die vollständige Ueberführung von Tropakokain wie auch von Kokain in Atropin.

Kokain ——→ Ecgonin ——→ Tropinon ——→ Tropin ——→ Atropin.

Allerdings war der Zusammenhang zwischen Kokain und Atropin schon viel früher von A. Einhorn (Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 1338 [1890]) durch die Umwandlung des Anhydroecgonins in Tropidin nachgewiesen worden.

Atropasäure sind und nach A. Ladenburgs Untersuchungen aus den Komponenten durch Esterifizierung dargestellt werden können. Die Synthese des Hyoscyamins, das sich nach den Arbeiten von Gadamer[1]) ebenfalls aus inaktivem Tropin und aus l-Tropasäure zusammensetzt, ist nun auch vollständig (vergl. S. 18). Ein Kokaalkaloid, das Tropakokain, ist der Ester von ψ-Tropin mit Benzoesäure; da es sich nach C. Liebermann[2]) aus diesen Bestandteilen leicht zusammensetzen lässt, so ist es gleichfalls auf vollständig synthetischem Wege zugänglich geworden.

III. Die gesamte Atropinsynthese

stellt sich nunmehr in folgender Weise[3]):

1. Synthese des Glyzerins (Faraday, Kolbe, Melsens, Boerhave, Friedel und Silva).
2. Aus Glyzerin: Glutarsäure (Berthelot und de Luca, Cahours und Hofmann, Erlenmeyer, Lermantoff und Markownikoff).
3. Glutarsäure in Suberon (C. Brown und Walker, Boussingault).
4. Suberon in Tropidin (Willstätter).
5. Tropidin in Tropin (Willstätter, Ladenburg).
6. Synthese der Tropasäure (Berthelot, Fittig und Tollens, Friedel, Ladenburg und Rügheimer).
7. Aus Tropin und Tropasäure: Atropin (Ladenburg).

IV. Synthese von r-Kokain.

Durch R. Willstätter und W. Müller[4]) ist nachgewiesen worden, dass im Ecgonin das Hydroxyl den nämlichen Ort einnimmt wie im Tropin und dass sich die Karboxylgruppe am benachbarten Kohlenstoffatom befindet. Demzufolge findet die Konstitutionsauffassung von Ecgonin und Kokain ihren Ausdruck in den S. 20 gegebenen Formeln.

---

[1]) Gadamer, Arch. d. Pharm. 239, 294 [1902].

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 24 [1891], 2336.

[3]) Diese Zusammenstellung wurde von A. Ladenburg gegeben; man vergleiche Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35 [1902], 1162.

[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 31 [1898], 2655.

Noch bevor in diesen Einzelheiten die Konstitution des Ecgonins klargelegt worden war, bot das Tropinon schon das Ausgangsmaterial für den ersten Versuch einer Ecgoninsynthese [1]). Die Blausäureanlagerung führte zum *α-Ecgonin* von der Formel:

```
CH2——CH————CH2
|     |      |
|     N.CH3  C<OH
|     |      | COOH
CH2——CH————CH2
```

und *α-Kokain*, zu Verbindungen, welche im Habitus beträchtliche Aehnlichkeit mit dem natürlichen Kokain und seinen Abkömmlingen aufweisen, die aber die konstitutionelle Verschiedenheit in manchen Reaktionen erkennen lassen.

Nunmehr ist es Willstätter und Bode [2]) gelungen, mittels der Einwirkung von Kohlensäure auf ein Alkalisalz des Tropinons und durch darauffolgende Reduktion des Reaktionsproduktes, die Alkamine der Tropangruppe in eine β-Karbonsäure, ein Ecgonin, überzuführen. Da das Ausgangsmaterial auf synthetischem Wege zugänglich geworden ist, so ist damit die vollständige Synthese eines Kokains durchgeführt, welches hinsichtlich seiner Struktur mit dem natürlichen Kokain identisch ist, sich von diesem aber durch seine optische Inaktivität unterscheidet.

Tropinonnatrium, in Aether suspendiert, verbindet sich bei gewöhnlicher Temperatur mit Kohlensäure zu einem Produkte, das glatter bei gleichzeitiger Einwirkung von Natrium und Kohlensäure auf das Aminoketon entsteht. Das rohe *tropinonkarbonsaure Natron* liefert bei der Reduktion mit Natriumamalgam in kalt gehaltener, stets schwach saurer Lösung ein Gemenge zweier isomerer Verbindungen von der Zusammensetzung des Ecgonins ($C_8H_{14}ON . COOH$).

Das eine Reaktionsprodukt, das gewöhnlich nur den fünften Teil des Gemenges ausmacht und mit Hilfe seines in Alkohol leichter löslichen Chlorhydrats isoliert werden kann, ist ein wahres Ecgonin. Es ist ein Stereoisomeres des gewöhnlichen l-Ecgonins, gemäss seiner Herkunft optisch inaktiv, in Bezug auf seine vier asymmetrischen Kohlenstoffatome racemisch. Somit wird es, der üblichen Nomenklatur entsprechend, als *r-Ecgonin* bezeichnet.

---

[1]) R. Willstätter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29** [1896], 2216.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33** [1900], 411. Ann. d. Chem. **326** [1903], 42

Das in besserer Ausbeute gebildete Ecgoninisomere erinnert gleichfalls im Habitus an Ecgonin. Es weist aber weder eine freie Hydroxylgruppe auf, noch lässt es sich nach den gewöhnlichen Methoden esterifiizieren. Aus diesem Verhalten folgt, dass in ihm eine ψ-Tropin-O-Karbonsäure vorliegt.

Die Entstehung dieser beiden Isomeren lässt sich am einfachsten erklären durch die Annahme, dass das Tropinonnatrium in zwei Formen reagiert [1]). In einem Teile reagiert es als Ketonsalz mit der Kohlensäure, geht in *Tropinon-β-Karbonsäure* und dann weiter in Ecgonin über, nach den Formeln:

```
CH2——CH————CH—Na
|     |     |
|     N.CH3 CO      ——→
|     |     |
CH2——CH————CH2

CH2——CH————CH—COOH        CH2——CH————CH—COOH
|     |     |             |     |     |
|     N.CH3 C:O   ——→     |     N.CH3 CH.OH
|     |     |             |     |     |
CH2——CH————CH2            CH2——CH————CH2
```

In einem anderen (grösseren) Teile reagiert das Tropinonnatrium als Enolsalz mit der Kohlensäure und liefert *ψ-Tropin-o-carbonsäure*, entsprechend dem Schema:

```
CH2—CH———CH        CH2—CH———CH            CH2—CH———CH2
|   |    ||         |   |    ||             |   |    |
|   N.CH3 C-O-Na    |   N.CH3 C.O.COONa     |   N.CH3 CH.O.COOH
|   |    |          |   |    |              |   |    |
CH2—CH———CH2        CH2—CH———CH2            CH2—CH———CH2
```

Der Methylester des synthetischen Ecgonins lässt sich glatt benzoylieren und so in *r-Kokain*

```
CH2——CH———CH.COOCH3
|     |    |
|     N.CH3 CH—O—COC6H5
|     |    |
CH2——CH———CH2
```

---

[1]) Ueber weitere Erklärungsversuche vergl. man Willstätter und Bode, Ann. d. Chem. 326 [1903], 45.



überführen. Die Spaltung desselben in optische Antipoden ist bisher nicht gelungen.

In Wasser ist das synthetische Kokain so gut wie unlöslich, in absolutem Alkohol und Aether, auch in der Kälte äusserst leicht löslich. Es besitzt bitteren Geschmack und bewirkt auf der Zunge genau wie das gewöhnliche Alkaloid ein intensives pelziges Gefühl. Es bewirkt ausgesprochene Anästhesie und besitzt (wie gewöhnliches Kokain) bei subkutaner Einverleibung toxische Eigenschaften.

Synthese der Ecgoninsäure.

Der Beweis für die auf S. 21 erörterte Konstitutionsauffassung der Ecgoninsäure wurde von Willstätter und Hollander[1]) durch folgende Synthese derselben erbracht.

Δ^2—*Dihydromuconsäure* lagert Bromwasserstoff an unter Bildung von β-*Bromadipinsäure.* Diese liefert bei der Einwirkung von Methylamin in methylalkoholischer oder benzolischer Lösung, ohne dass es möglich wäre, als Zwischenprodukt der Reaktion die Methylaminoadipinsäure zu fassen, glatt Ecgoninsäure gemäss folgenden Gleichungen:

I.

$$HOOC{-}CH_2{-}CHBr{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH + 2NH_2 . CH_3 =$$
$$HOOC{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle NHCH_3.}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH + NH_2 . CH_3 , HBr .$$

II.

$$\begin{array}{l} \quad\quad\quad\quad\quad\; H_3C . NH \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad | \\ HOOC{-}CH_2{-}CH \quad COOH \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\; | \quad\quad\;\; | \\ \quad\quad\quad\quad\quad\; CH_2{-}CH_2 \end{array} = H_2O + \begin{array}{l} \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad N . CH_3 \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\; / \quad\quad \backslash \\ HOOC{-}CH_2{-}CH \quad\quad\quad CO \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\; | \quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad\quad\quad\; H_2C{-}{-}{-}{-}CH_2 \end{array}$$

Ecgoninsäure.

Es muss noch hervorgehoben werden, dass die Δ^2—Dihydromuconsäure, nachdem O. Döbner[2]) in jüngster Zeit aus Glyoxal und Malonsäure die Muconsäure aufgebaut hat, ihrerseits eine synthetisch zugängliche Verbindung ist.

---

[1]) Ann. d. Chem. 326 [1903], 79.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35 [1902], 1147.

Durch die Synthese der Ecgoninsäure ist für die Existenz des Pyrrolidinringes im Atropin und Kokain zum ersten Male ein direkter Beweis erbracht.

Synthese der Hygrinsäure [1]).

Aus Nebenalkaloiden des Kokains der Truxillo- und Cuskoblätter, *Hygrin* und *Cuskhygrin*, hat C. Liebermann [2]) gemeinsam mit Kühling und Cybulski durch Oxydation mit Chromsäure die Hygrinsäure erhalten, deren Zusammensetzung der Formel $(C_5H_{10}N)$. COOH entspricht. Auf Grund des Zerfalls beim trocknen Destillieren erkannte Liebermann in diesem Abbauprodukte eine Karbonsäure des N-Methylpyrrolidins. Die Stellung der Karboxylgruppe im Pyrrolidinring war bisher unbekannt.

Nunmehr haben Willstätter und Ettlinger die Synthese der Hygrinsäure durchgeführt und so bewiesen, dass sie nichts anderes als N-Methylpyrrolidin-α-Karbonsäure

```
        N—CH3
       /   \
   H2C       CH—COOH
    |         |
    |         |
   H2C———————CH2
```

ist.

Aus der Konstitution der Hygrinsäure ergibt sich auch für die *Hygrine*, dass sie ihre Seitenkette in der α-Stellung enthalten, dass sie somit, wie die folgenden Formeln erkennen lassen, mit den Tropinbasen nahe verwandt sind, in welchen $\alpha_1\alpha_2$-substituierte Methylpyrrolidine vorliegen:

```
CH2———CH———CH2          CH2———CH———CH2
 |     |     |           |     |     |
 |    N.CH3  CO          |    N.CH3  CO
 |     |     |           |     |     |
CH2———CH    CH3         CH2———CH———CH2
     Hygrin.                 Tropinon.
```

Willstätter [3]) und seine Schüler haben an mehreren Beispielen

---

[1]) Man vergleiche Willstätter und Ettlinger, Ann. d. Chem. **326** [1903], 91.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **24** [1891], 407; **28** [1895], 578; **29** [1896], 2050

[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32** [1899], 1290; **35** [1902], 2065.

gezeigt, dass Karbonsäuren der Fettreihe, welche zwei Halogenatome in 1,4-Stellung enthalten, durch Ammoniak und Alkylamine glatt in Pyrrolidinderivate übergeführt werden. Die Synthese der Hygrinsäure ist eine Anwendung dieses allgemeinen Verfahrens und gestaltet sich folgendermassen:

Molekulare Mengen von Trimethylenbromid und Natriummalonsäureester setzen sich unter gewissen Bedingungen derart um, dass *Brompropylmalonsäureester* entsteht, gemäss der Gleichung:

$$CHNa(COOC_2H_5)_2 + CH_2Br{-}CH_2{-}CH_2Br =$$
$$NaBr + CH_2Br{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(COOC_2H_5)_2.$$

Derselbe wird beim Behandeln mit Brom in α, δ-*Dibrompropylmalonsäureester* übergeführt. Letzterer kondensiert sich mit Methylamin unter Bildung vom *Dimethylamid der N-Methylpyrrolidin-$\alpha_1\alpha_1$-dikarbonsäure,* welches beim Behandeln mit Salzsäure glatt neben salzsaurem Methylamin das Chlorhydrat der Hygrinsäure liefert.

```
Br        Br /COOC2H5                          N—CH3
CH2       C<            + H2N . CH3  ——>      /     \
|         |  \COO2CH5                      CH2       C< CO NH CH3
CH2———————CH2                               |        |  \CO NH CH3
                                           CH2———————CH2

                  N . CH3
                 /       \
    ——>       CH2         CH—COOH
               |           |
              CH2—————————CH2
```

Anhang. Erhitzt man den Dibrompropylmalonester statt mit Methylamin mit Ammoniak, so resultiert schliesslich die *Pyrrolidin-α-Karbonsäure*

```
          NH
         /  \
      H2C    CH . COOH
       |      |            ,
      H2C————CH2
```

welche neuerdings durch die Arbeiten von E. Fischer Bedeutung für die Chemie der Eiweisskörper erlangt hat. E. Fischer hat die-

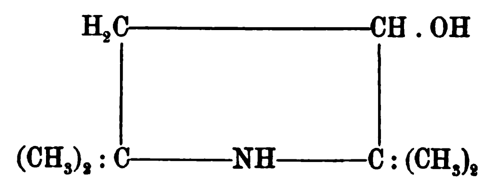
selbe unter den Produkten der mit Salzsäure ausgeführten Spaltung von Kasein[1]), von Blutfibrin und von Eieralbum[2]) aufgefunden und ihre Entstehung auch bei alkalischer Hydrolyse des Kaseins[3]) nachgewiesen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sie ein primäres Produkt der Eiweissspaltung darstellt.

Mit Hilfe analoger Reaktionen gelang es auch, die β-Methylpyrrolidin-αα'-dikarbonsäure[4]) zu synthetisieren.

Ueberhaupt hat das Pyrrol mit seinen Derivaten, seitdem in den letzten Jahren nachgewiesen worden ist, dass dasselbe wichtigen Alkaloiden zu Grunde liegt, von verschiedenen Seiten eingehende Bearbeitung erfahren. So sei in dieser Richtung zum Beispiel auf die Arbeiten von H. Pauly[5]), die von F. Feist[6]) und die von L. Knorr und Lange[7]) verwiesen.

Die physiologische Wirkung reduzierter Pyrrolderivate wurde von F. W. Tunnicliffe und O. Rosenheim[8]) am Pyrrolin und N-Methylpyrrolidin studiert. Die genannten Forscher konnten konstatieren, dass sich in der Wirkung des N-Methylpyrrolidins unverkennbar die nahe chemische Beziehung desselben zum Nikotin, Atropin und Kokain ausspricht. Der Pyrrolring und seine Abkömmlinge scheinen pharmakologisch besonders durch die lähmende Wirkung auf den peripheren herzhemmenden Mechanismus charakterisiert zu sein. Durch Einführung einer Seitengruppe (zum Beispiel des inaktiven Pyridinringes) wird die Wirkung bedeutend verstärkt.

Von den durch H. Pauly hergestellten Hydropyrrolen wurden das β-*Hydroxytetramethylpyrrolidin*



---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie **33**, 151.

2) Ebenda S. 412.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie **35**, 227.

4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 1290 [1899].

5) H. Pauly, Studien in der Reihe der Hydropyrrole. Ann. d. Chem. **322**, 77 [1902]. Pauly und Hüttenschmidt, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 3351, 3371.

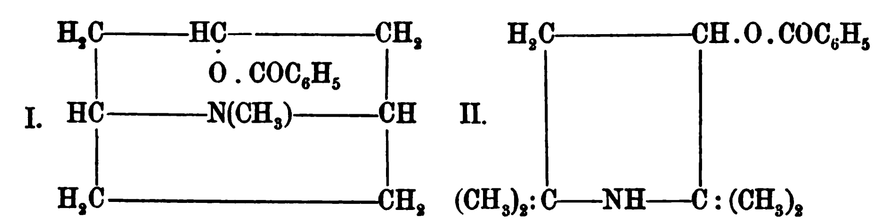
6) Franz Feist, Studien in der Furan- und Pyrrolgruppe. Ber. d. d. chem. Ges. **35** [1902], 1537, 1545, 1556, 1558.

7) L. Knorr und Lange, Bildung von Pyrrolderivaten aus Isonitrosoketonen. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 2998 [1902].

8) Centrbl. f. Physiol. **16**, 93 (1902].

und seine Derivate pharmakologisch geprüft [1]). Es steht seiner Konstitution nach in naher Beziehung zum Tropin. Tatsächlich zeigt auch der Mandelsäureester desselben in ähnlicher Weise Mydriasis wie der des Tropins.

Ebenso wie zu Tropin steht β-Hydroxytetramethylpyrrolidin in naher Verwandtschaft zu dem mit diesem stereoisomeren ψ-Tropin (vergl. S. 31), dem basischen Spaltungsstücke des das Kokain in der Natur begleitenden Tropakokains (I). Das Benzoyl-β-hydroxytetramethylpyrrolidin (II) besitzt nun auch die Eigenschaft des Tropakokains, kräftig anästhesierend zu wirken.



Studien von A. Einhorn über den Zusammenhang zwischen Konstitution und physiologischer Wirkung organischer Verbindungen.

Zum Schluss dieses Abschnittes möchte ich noch eine Reihe von Untersuchungen behandeln, welche A. Einhorn [2]) ausgeführt hat und deren ausgesprochener Zweck es war, nicht nur dem Arzneischatz neue therapeutisch verwendbare Substanzen zuzuführen, sondern auch Gesetzmässigkeiten aufzufinden, die zwischen der Konstitution der organischen Verbindungen und ihrer physiologischen Wirkung bestehen. Die in Frage kommenden Untersuchungen schliessen sich enge an die langjährigen Arbeiten Einhorns über das Kokain an (man vergleiche meine früheren Ausführungen).

Einhorn verfolgte das Ziel, festzustellen, welcher Atomkomplex des komplizierten Kokainmoleküls der Träger der anästhesierenden Wirkung des Alkaloids ist. Demzufolge war es notwendig, die physiologische Wirkung der zahlreichen Abbauprodukte und der synthetischen Verbindungen der Kokainreihe kennen zu lernen.

Darauf hinzielende Untersuchungen sind von Poulsson [3]), Ein-

[1]) Ann. d. Chem. **322**, 90 [1902].
[2]) Ann. d. Chem. **311**, 26 u. 154 [1900].
[3]) Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., **27**, 301 [1891].

horn und Ehrlich[1]), Stockmann[2]), Filehne[3]), Falk[4]), Liebreich[5]) durchgeführt worden. Die Ergebnisse dieser interessanten Arbeiten, von denen hier keine erschöpfende Uebersicht gegeben werden soll, wiesen dann die Wege für die synthetischen Versuche.

Keines der Spaltungsprodukte des Kokains, weder Benzoylecgonin

$$\begin{array}{lllll} \mathrm{CH_2} & \text{———} & \mathrm{CH} & \text{———} & \mathrm{CH{-}COOH} \\ | & & | & & | \\ | & & \mathrm{N\,.\,CH_3} & & \mathrm{CH\,.\,O\,.\,COC_6H_5} \\ | & & | & & | \\ \mathrm{CH_2} & \text{———} & \mathrm{CH} & \text{———} & \mathrm{CH_2} \end{array}$$

noch Ecgoninester

$$\begin{array}{lllll} \mathrm{CH_2} & \text{———} & \mathrm{CH} & \text{———} & \mathrm{CH\,.\,COO\,.\,R} \\ | & & | & & | \\ | & & \mathrm{N\,.\,CH_3} & & \mathrm{CH\,.\,OH} \\ | & & | & & | \\ \mathrm{CH_2} & \text{———} & \mathrm{CH} & \text{———} & \mathrm{CH_2} \end{array}$$

oder Ecgonin vermögen Anästhesie zu erzeugen, eine Eigenschaft, welche dem gleichzeitig benzoylierten und methylierten Ecgonin, dem Kokain

$$\begin{array}{lllll} \mathrm{CH_2} & \text{———} & \mathrm{CH} & \text{———} & \mathrm{CH\,.\,COO\,CH_3} \\ | & & | & & | \\ | & & \mathrm{N\,.\,CH_3} & & \mathrm{CH\,.\,O\,.\,COC_6H_5} \\ | & & | & & | \\ \mathrm{CH_2} & \text{———} & \mathrm{CH} & \text{———} & \mathrm{CH_2} \end{array}$$

in so hohem Grade eigen ist.

Ersetzt man im Kokain das am Karboxyl haftende Methyl durch andere Alkyle, so bleibt den homologen Alkaloiden die anästhesierende Wirkung erhalten, was auch bei den Alkaloiden der Fall ist, welche statt des Methyls am Stickstoff ein Wasserstoffatom (Norkokain) oder andere Alkyle tragen. Tauscht man jedoch das Benzoyl des Kokains gegen andere Acyle aus, so bleibt je nach der Natur des Acyls die anästhesierende Kraft erhalten, oder sie erlischt vollständig.

Zu den Säureradikalen, welche hiebei zur Bildung anästhesierender Alkaloide Veranlassung geben, gehört ausser dem Benzoyl das

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27** 1870.
[2]) The Pharmaceut. Journ. Transact. [3] **16**, 897.
[3]) Berl. klin. Wochenschr. 1887, 107.
[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 2955.
[5]) Therapeut. Monatsh. **2**, 510.

Phenacetyl und andere aromatische Säureradikale, während im Gegensatz zu diesen Acetyl, Valeryl u. s. w. und auch eine grosse Reihe aromatischer Acyle zur Bildung unwirksamer Kokaine Veranlassung geben.

Aus diesen Untersuchungen liess sich folgern, dass das Ecgonin sowohl am OH acyliert als am COOH alkyliert sein muss, wenn aus demselben anästhesierende Substanzen entstehen sollen und dass es für diese Zwecke gleichgültig ist, ob das am Stickstoff haftende Methyl durch Wasserstoff oder durch andere Alkyle ersetzt ist. Von wesentlicher Bedeutung für das Zustandekommen der Anästhesie erscheint jedoch die Natur des in einem Alkaloid der Kokainreihe enthaltenen Säureradikals.

Merling hat nun die Frage aufgeworfen, ob der im Kokain angenommene Doppelring zur Gewinnung einer kokainähnlich wirkenden Verbindung durchaus erforderlich ist und ob nicht etwa der aus dem Alkaloid herausgeschälte Piperidinring und die anhaftenden Atomgruppen, also der N-Methylbenzoyloxypiperidinkarbonsäuremethylester Träger der anästhesierenden Wirkung sei?

Von diesem Gesichtspunkte aus hat derselbe den N-Methylbenzoyloxytetramethylpiperidinkarbonsäuremethylester folgender Konstitution

$$C<\begin{matrix} O\,.\,COC_6H_5 \\ COOCH_3 \end{matrix}$$

$$H_2C \qquad CH_2$$

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}>C \qquad C<\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$$

$$N$$

$$CH_3$$

synthetisch dargestellt, der in der Tat vollkommene Anästhesie zu erzeugen vermag. Sein salzsaures Salz ist daher auch unter dem Namen Eukain A [1]) als Lokalanästhetikum in die medizinische Praxis eingeführt worden.

Einhorn ging zunächst von der entgegengesetzten Meinung wie Merling aus, dass nämlich der Kohlenstoffring des im Kokain angenommenen dizyklischen Systems in Kombination mit den Nebengruppen vielleicht die analgesierende Wirkung verursachen könnte.

Die Tatsache, dass einer ganzen Reihe aromatischer Verbindungen, z. B. dem Phenol, p-Chlorphenol, der Pikrinsäure, dem Salizylsäure-

[1]) Deutsch. Reichspat. Nr. 90245.

methylester, dem Phenacetin u. s. w. anästhesierende resp. analgesierende Wirkungen zukommen, führte ihn schliesslich dazu, Benzoyloxyamidobenzoesäureester

$$C_6H_3\begin{cases} O\,.\,COC_6H_5 \\ COOCH_3 \\ NH_2 \end{cases}$$

darzustellen und ihre salzsauren Salze prüfen zu lassen.

In der Tat ergab sich, dass diese Verbindungen Anästhesie, wenn auch keine vollständige, zu erzeugen vermögen.

Hiedurch war also festgestellt, dass zur Darstellung anästhesierender Verbindungen sowohl Ecgonin, als auch die tetramethylierte Oxypiperidinkarbonsäure und die Amidooxybenzoesäuren dienen können, also Oxykarbonsäuren, die den verschiedensten Körperklassen angehören.

Da es nun erforderlich ist, diese an sich unwirksamen Substanzen am OH zu benzoylieren und sie zu verestern, um aus ihnen anästhesierend wirkende Verbindungen darzustellen, so lag der Schluss nahe, dass den Trägern des Benzoyls und Karboxymethyls in Bezug auf das Anästhesierungsvermögen nur eine ganz untergeordnete Bedeutung zukommt, dass dieses vielmehr lediglich auf der geeigneten Kombination des Benzoyls mit dem Karboxyrmethyl beruht.

Das liess sich leicht an der einfachsten Verbindung, welche diese Gruppen enthält, am Benzoesäureester feststellen, der in der Tat komplette Anästhesie zu erzeugen vermag.

Hiedurch war also die Ursache der Kokainwirkung auf die denkbar einfachsten Verhältnisse zurückgeführt worden und es lag nahe, die Ester der aromatischen Reihe auf ihre Fähigkeit, lokale Anästhesie zu erzeugen, zu prüfen. Dabei hat sich ergeben, dass diese Eigenschaft unter den Estern sehr verbreitet ist.

Sehr viele Ester der aromatischen Säuren, auch solche der zugehörigen ungesättigten und Alkoholsäuren und deren Substitutionsprodukte, ferner die Ester der Chinolinkarbonsäuren u. s. w., aber nicht die aliphatischen Ester, besitzen mehr oder minder die Fähigkeit, schmerzstillend zu wirken.

Freilich ist diese Eigenschaft bei den einzelnen Estern in sehr verschiedenem Grade ausgeprägt; manche sind nur eben noch im stande, das Empfindungsvermögen wahrnehmbar herabzusetzen, während andere eine komplette Anästhesie zu erzeugen vermögen. Die meisten dieser Ester besitzen jedoch störende Nebenwirkungen.

In der Hoffnung, unter den aromatischen Oxyamidoestern einen Repräsentanten zu finden, der nach Art des Kokains, in Form des salzsauren Salzes als Lokalanästhetikum verwendbar und zugleich ein Antiseptikum wäre, hat dann Einhorn in Gemeinschaft mit Pfyl diese Substanzen einer systematischen Bearbeitung unterworfen.

Dabei hat sich ergeben, dass besonders der p-Amido-m-Oxybenzoesäuremethylester und der m-Amido-p-Oxybenzoesäuremethylester die Eigenschaft haben, in Kontakt mit freien Nervenendigungen eine ausserordentlich lange, selbst bis zu mehreren Tagen anhaltende Anästhesie zu erzeugen und antiseptisch zu wirken.

Demzufolge hat man diese Substanzen, welche von den Farbwerken vormals Meister, Lucius & Brüning in Höchst a. M. fabrikmässig dargestellt werden, unter dem Namen „Orthoform" und „Orthoform neu" in die Medizin eingeführt[1]).

NH_2
C
HO . C   CH
HC   CH
C
$COOCH_3$
Orthoform.

OH
C
H_2N. C   CH
HC   CH
C
$COOCH_3$
Orthoform neu.

Bei der Applikation auf Wunden und Geschwüre bewirken sie eine von 12 Stunden bis zu mehreren Tagen andauernde Anästhesie. Besonders geeignet haben sie sich erwiesen zur Bekämpfung des Schmerzes bei Verbrennungen und Verätzungen, bei tuberkulösen Larynx-, Krebs- und offenen Magengeschwüren und zur Stillung der durch kariöse Zähne verursachten Schmerzen u. s. w.

Auch der Salizylsäure konnte Einhorn die in der Praxis hauptsächlich geschätzten Eigenschaften des Kokains fast vollständig verleihen. Denn er fand in der Diäthylglykokollverbindung des 5-Amido-2-Oxybenzoesäuremethylesters eine Substanz, deren neutralreagierendes salzsaures Salz eine komplette Anästhesie erzeugt, die sogar von längerer Dauer ist als die Empfindungslosigkeit, die man durch Kokain zu bewirken vermag. Auch ist die Substanz, die den Namen „Nirvanin" erhalten hat, mehr als zehnmal weniger giftig als Kokain und besitzt antiseptische Eigenschaften.

[1]) Münchener mediz. Wochenschr. 1897, Nr. 34.

$$C_6H_3\begin{cases}NH—CO—CH_2—N(C_2H_5)_2(5)\\ OH(2)\\ COOCH_3(1)\end{cases}$$

Nirvanin.

Die Untersuchungen Einhorns zeigen also aufs beste, wie es gelingt, durch eingehende Studien den Zusammenhang zwischen Konstitution und Heilwirkung festzustellen.

III.

Alkaloide der Chinolingruppe.

In diesem Abschnitte werden wie früher zunächst die wichtigen Chinabasen Chinin und Cinchonin, sowie die Strychnosbasen Strychnin und Brucin behandelt. Denselben wird alsdann das neuerdings von Willstätter näher studierte Lupinin angeschlossen.

Chinin und Cinchonin[1].

Ueberführung von Chinaalkaloiden in Derivate des γ-Phenylchinolins.

Die Untersuchung von W. Königs (Journ. prakt. Chem. [2] **61,** 146 [1900]) beschäftigt sich insbesondere mit dem *Apocinchen* und *Apochinen.*

---

[1]) **Zusammenstellung der seit dem Jahre 1900 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** W. Königs, Ueberführung von Chinaalkaloiden in Derivate des γ-Phenylchinolins. Journ. prakt. Chem. [2] **61,** 146 [1900]. W. v. Miller und G. Rohde, Beiträge zur Kenntnis der Chinaalkaloide. Ber. d. d. chem. Ges. **33,** 3214 [1900]. J. Brunner, Beiträge zur Kenntnis des Cinchonins. Inaug.-Dissertat. Basel 1900. Zd. H. Skraup, Zur Kenntnis des β-Isocinchonins. Monatsh. f. Chem. **21,** 512 [1900]. Skraup und Zwerger, Ueber α- und β-Isocinchonin. Ebenda 535. Skraup, Zur Konstitution der Chinaalkaloide (VI. Mitteil.); Die Ueberführung der Cincholoiponsäure in eine stickstofffreie Säure. Monatsh. f. Chem. **21,** 879 [1900]. Königs und Schönewald, Ueber die Anlagerung von schwefliger Säure an Conchinin. Ber. d. d. chem. Ges. **35,** 2980 [1902]. Skraup, Ueber den Einfluss der Brückenbindungen auf die Asymmetrie. Ebenda 3981. Berthelot und Gaudechon Untersuchungen über die Chinaalkaloide. C. R. d. l'Acad. des sciences, **136,** 128 [1903]. Skraup, Ueber die Pasteursche Umlagerung. Monatsh. f. Chem. **24,** 291 [1903]. Skraup, Ueber sterische Behinderung. Ebenda 311. Skraup und Egerer, Ueber eine neue Umlagerung des Cinchonicins. Monatsh. f. Chem. **24,** 669 [1903].

Zunächst sei kurz an die Entstehung dieser Verbindungen aus den Chinaalkaloiden erinnert. Erwärmt man die Lösungen von salzsaurem Cinchonin oder Cinchonidin $C_{19}H_{21}(OH)N_2 . HCl$ in Chloroform mit Phosphorpentachlorid, so tauschen diese Pflanzenbasen ihr Hydroxyl gegen Chlor aus unter Bildung von *Cinchoninchlorid* und *Cinchonidinchlorid* $C_{19}H_{21}ClN_2$. Beim Kochen mit alkoholischem Kali spalten diese Chloride Salzsäure ab und gehen beide in ein und dieselbe sauerstofffreie Base, das *Cinchen*, $C_{19}H_{20}N_2$, über. Dieselbe Reihenfolge von Operationen führt vom Chinin und Conchinin $C_{19}H_{20}(OCH_3)(OH)N_2$ über *Chininchlorid* und *Conchininchlorid* $C_{19}H_{20}(OCH_3)ClN_2$ zum *Chinen* $C_{19}H_{19}(OCH_3)N_2$.

Bei anhaltendem Kochen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure verwandelt sich das Cinchen unter Aufnahme von einem Molekül Wasser und Abspaltung von einem Molekül Ammoniak in das Apocinchen $C_{19}H_{19}NO$ nach der Gleichung:

$$C_{19}H_{20}N_2 + H_2O = C_{19}H_{19}NO + NH_3.$$

Ebenso verhält sich das Chinen bei langem Kochen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure; nur findet hier ausserdem noch Abspaltung des Methyls aus dem p-Methoxy-Chinolinrest des Chinens statt; es entsteht das Apochinen $C_{19}H_{18}(OH)NO$.

$$C_{19}H_{19}(OCH_3)N_2,\ 2\,HBr + H_2O + HBr = C_{19}H_{18}(OH)NO,\ HBr + CH_3Br + NH_4Br.$$

Königs begründet in der oben zitierten Abhandlung eingehend die Auffassung des Apocinchens und des Apochinens als Abkömmlinge des γ-Phenolchinolins. Dass dieses ein γ-o-Phenolchinolin (1) ist, ergibt sich schon aus früheren Arbeiten[1]) von **Besthorn**, **Jaegle** und **Banzhaf**.

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 27, 3035 [1894].

Für das Apocinchen (2) und dessen Hydroxylderivat, Apochinen (3) wird die Stellung der beiden Aethylgruppen dadurch bewiesen, dass dieselben, wie schon aus früheren Arbeiten von Königs hervorgeht, in o-Stellung zueinander stehen und, anderseits, wie neuerdings von Königs gefunden wurde, das *Apocinchen* durch Natriumnitrit in Eisessiglösung ein Nitroderivat *gibt*, das nach aller Analogie *ein p-Nitroderivat* ist und dessen Reduktionsprodukt, *Amidoapocinchen*, sich in eine p-chinonartige Verbindung überführen lässt.

Apochinen ist durch ein Gemisch von Chlorzinkammoniak und Salmiak bei 240—250° in eine Amidoverbindung übergeführt worden, die durch Diazotieren und Kochen mit Alkohol und Kupferpulver *Apocinchen* lieferte. *Chinen* ist $C_9H_5(OCH_3)N \cdot C_{10}H_{14}N$, das heisst methoxyliertes Cinchen $C_9H_6N \cdot C_{10}H_{14}N$. Für die in diesen beiden Anhydrobasen der Chinaalkaloide Chinin und Cinchonin identische „zweite Hälfte" des Moleküls nimmt nunmehr Königs keinen fertig gebildeten Rest von sechs Kohlenstoffatomen mehr an, sondern er formuliert folgendermassen den Abbau des Cinchonins (analog ist der des Chinins):

Cinchonin

CH
H_2C CH_2 $CH-CH=CH_2$
HOC CH_2 CH_2
N
CH_2
C_9H_6N

Cinchotoxin

CH
H_2C H_2C $CH-CH=CH_2$
CO H_2C CH_2
NH
CH_2
C_9H_6N

Cinchen.

CH (4)
H_2C (3) CH_2 (5) $CH-CH=CH_2$
C (2) CH_2 (6) CH_2
N
I (1) II

```
    CO₂H                      CO₂H                     C₂H₅
     |                         |                        |
    CH₂                       CH₂                       C
     |                         |                      //(4)\
    CH                        CH                  HC (3)   (5) C—C₂H₅
   /  \                      /  \                  |           ||
H₂C    CH—CH = CH₂       H₂C    CH—CO₂H           HC (2)   (6) COH
 |      |                 |      |                  \\ (1) /
H₂C    CH₂               H₂C    CH₂                    C
   \  /                     \  /                       |
    NH                       NH                      C₉H₆N
Merochinen            Cincholoiponsäure            Apocinchen.
```

Die punktierte gerade Linie (I) in der Formel des Cinchens deutet dessen Spaltung in *Lepidin* und *Merochinen* oder *Cincholoiponsäure* an, der punktierte Bogen (II) die Elimination des Stickstoffs als Ammoniak bei der Bildung des Apocinchens (2). Die Entstehung der benachbarten Aethylgruppen und der o-Hydroxylgruppe wird somit verständlich.

Merkwürdig ist, dass weder die Chinaalkaloide selbst noch das Dihydrocinchen mit Halogenwasserstoffsäuren Ammoniak abspalten; es scheinen die beiden Doppelbindungen des Cinchens für diese Reaktion notwendig zu sein, da auch das Bromwasserstoffanlagerungsprodukt des Cinchens mit Bromwasserstoffsäure bei 180—190^0 kein Apocinchen liefert. Merkwürdig ist ferner die Leichtigkeit der Ammoniakabspaltung (durch siedende Bromwasserstoffsäure), verglichen mit der Beständigkeit anderer Piperidinbasen.

Bei dem vorstehenden Versuch einer Formulierung des Cinchonins und Cinchens sind diejenigen Konstitutionsformeln für die hydrolitischen Spaltungsprodukte des Cinchens, das Apocinchen und das Merochinen sowie für das Oxydationsprodukt der letzteren Verbindung, die Cincholoiponsäure, zu Grunde gelegt, welche nach dem gegenwärtigen Stand der Untersuchungen von Skraup und Königs die wahrscheinlichsten sind.

Sie stimmen nicht vollständig überein mit denen, welche aus den neueren Untersuchungen von W. v. Miller und G. Rohde abgeleitet werden können. Die von diesen Forschern früher entdeckte Umlagerung des Cinchonins in Cinchotoxin kann durch die nachfolgenden Formeln zum Ausdruck gebracht werden. Sie erfolgt durch Erhitzen des Cinchonins mit verdünnter Essigsäure. Es wird dabei die Bindung des Kohlenstoffatomes, an dem die Hydroxylgruppe steht, mit dem Stickstoffatom gelöst:

4.

CH_3
C
CH_2 CH . CH : CH_2
HO . C
CH_2 CH_2
N
CH_2—C_9H_6N

Cinchonin.

5.

CH_3
C
CH CH . CH : CH_2
CO
CH_2
NH
CH_2—C_9H_6N

Cinchotoxin.

4a.

CH
H_2C CH_2 CH . CH : CH_2
HO . C CH_2 CH_2
N
CH_2—C_9H_6N

Cinchonin.

5a.

CH
H_2C CH_2 CH . CH : CH_2
O : C CH_2 CH_2
NH
CH_2—C_9H_6N

Cinchotoxin.

W. v. Miller[1]) und Rohde glauben nun in Gemeinschaft mit J. Brunner und Fussenegger ein Argument zu Gunsten der Formeln 4 und 5 gefunden zu haben in dem

Verhalten des Cinchotoxins zu überschüssigem Amylnitrit.

Hiebei kann nämlich keine Diisonitrosoverbindung erhalten werden, wozu die Konstitution nach Formel 5a die Möglichkeit bieten würde, es entsteht vielmehr eine *Nitrosoisonitrosoverbindung*, deren Bildung nach Formel 5 zu erwarten ist (die Nitrosogruppe haftet am Stickstoff). Dieses negative Resultat — Nichtentstehen der Diisonitrosoverbindung — dürfte aber keineswegs geeignet sein, die von Königs und Skraup begründeten Formeln zu widerlegen. Bei Einwirkung von nur 1 Mol.-Gew. Amylnitrit entsteht *Isonitrosocinchotoxin*. Diese Verbindung zeigt in mehrfacher Beziehung ein bemerkenswertes Ver-

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 3214 [1900].

halten. Aus ihrer salzsauren Lösung wird durch essigsaures Natrium nicht die freie Base, sondern eine Verbindung von der Zusammensetzung eines einfach salzsauren Salzes abgeschieden; in analoger Weise können auch andere salzartige Verbindungen des Isonitrosocinchotoxins erhalten werden, deren Beständigkeit an das Verhalten von Ammoniumsalzen erinnert. Die Natur dieser Verbindungen ist noch nicht aufgeklärt.

Bei der Nitrosierung reagiert das Isonitrosocinchotoxin als sekundäres Amin und liefert dasselbe *Nitroisonitrosocinchotoxin*, welches, wie oben erwähnt, bei Einwirkung überschüssigen Amylnitrits entsteht, und welches auch aus der Nitrosoverbindung des Cinchotoxins erhalten werden kann.

Im Gegensatz dazu steht das Verhalten des Isonitrosocinchotoxins zu Jodmethyl. Das mit diesem entstehende Anlagerungsprodukt verhält sich wie ein quaternäres Jodmethylat, insofern es durch ätzende Alkalien nicht zerlegt wird. Nun kann aus demselben aber durch Natriumäthylat Jodwasserstoff abgespalten werden, und hiebei entsteht aller Wahrscheinlichkeit nach dasselbe *Isonitrosomethylcinchonin* wie durch Einführung einer Isonitrosogruppe in das Methylcinchonin von Claus. Diese Verhältnisse deuten darauf hin, dass das Isonitrosocinchotoxin eine tautomere Verbindung ist, die bald als sekundäre, bald als tertiäre Base zu reagieren vermag.

Ganz analog dem Cinchotoxin verhält sich das durch Umlagerung des Chinins entstehende Chinotoxin.

Die von W. v. Miller und Rhode bereits früher vermutete Identität von Cinchonicin und Cinchotoxin ist jetzt dadurch erwiesen worden, dass die abweichende Ausbildung der früher erhaltenen Cinchonicinkristalle auf Dimorphie zurückgeführt werden konnte.

Die Ueberführung der Cincholoiponsäure in eine stickstofffreie Säure.

Die von Königs und Skraup befürworteten Formeln des Cinchonins und Chinins beruhen auf der Voraussetzung, dass der *Cincholoiponsäure* die Formel

CH
H_2C — CH_2 — $CH . CO_2H$
HOOC — CH_2 — CH_2
NH

einer Piperidin-3-methyl-4-äthylsäure zukommt. Da für die Cincholoiponsäure immerhin noch eine andere Formel denkbar ist, war eine neue Stütze der eben angeführten erwünscht und diese ist in folgender Weise von Skraup[1]) erbracht worden.

Wird Jodmethylcincholoiponsäurediäthylester mit Kalilauge erwärmt, so wird je nach der Konzentration der Kalilauge entweder der Ester einer neuen jodfreien Säure gebildet oder diese Säure selbst. Die neue jodfreie Säure wird von Oxydationsmitteln nicht angegriffen und addiert Brom nur an Stickstoff, ist also gesättigt. Sie enthält noch die beiden an Stickstoff geketteten Methyle, was nach der Methode von Herzig-Meyer nachgewiesen werden kann. Diese Beobachtungen führen zu folgender Formulierung der fraglichen Reaktion:

$CH . CH_2 . COOH$
H_2C — $CH . COOH$
H_2C — CH_2
$N . J$
H_3C CH_3

$= HJ +$

$CH . CH_2 . COOH$
H_2C — $CH . COOH$
A
HC — CH_2
N
H_3C CH_3

oder

$CH . CH_2 . COOH$
H_2C — $CH . COOH$
B
H_2C — CH
N
H_3C CH_3

Hienach würde der jodfreien Säure eine der Formeln A oder B zukommen, es scheint, dass unter gewissen Bedingungen die Ester beider Säuren entstehen. Welche der beiden Formeln aber auch die jodfreie Säure besitzen möge, sie wird durch schmelzendes Kali nach der folgenden Gleichung zersetzt:

$$(CH_3)_2N . C_6H_9(COOH)_2 + H_2O + O = (CH_3)_2NH + C_5H_9(COOH)_3.$$

Es entstehen also Dimethylamin und eine dreibasische, gegen schmelzendes Kali beständige, stickstofffreie Säure. Wird bei dieser Reaktion das an Stickstoff gekettete Kohlenstoffatom oder dessen Nachbar in

[1]) Monatsh. f. Chem. **21**, 879 [1900].

Karboxyl verwandelt, so ergeben sich aus beiden obigen Säuren A und B nur zwei Formelbilder C und D:

$$\begin{array}{ccc} & COOH & \\ & | & \\ & CH_2 & \\ & | & \\ & CH & \\ H_2C & \diagup \quad \diagdown & CH\,.\,COOH \\ | & C & | \\ HOOC & & CH_3 \end{array} \qquad \begin{array}{ccc} & COOH & \\ & | & \\ & CH_2 & \\ & | & \\ & CH & \\ H_2C & \diagup \quad \diagdown & CH\,.\,COOH \\ | & D & | \\ H_3C & & COOH \end{array}$$

Formel D kann als ausgeschlossen gelten, da sie als substituierte Malonsäure gegen schmelzendes Kali nicht beständig wäre. Es bleibt also nur die Formel C einer *Pentandisäure-2-methyl-3-äthylsäure* übrig.

Dass diese in der Tat der neuen Säure zukommt, konnte Skraup durch den Aufbau derselben erweisen. Er besteht darin, dass man Methylglutakonsäureester mit Natriummalonsäureester vereinigt und aus dem Additionsprodukte Kohlensäure abspaltet:

$$\begin{array}{c} CO_2H \quad CH_3 \\ \diagdown \;\; \diagup \\ CH \\ | \\ CH \\ \| \\ CO_2H\,.\,CH \end{array} + \begin{array}{c} CH{<}^{COOH}_{COOH} \\ | \\ Na \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CO_2H \quad CH_3 \\ \diagdown \;\; \diagup \\ CH \\ | \\ CH\,.\,CH{<}^{COOH}_{\boxed{COO}H} \\ | \\ CNaH \\ | \\ CO_2H \end{array}$$

Durch diese Synthese ist die Formel der stickstofffreien Säure sichergestellt. Damit ist die oben erwähnte Formel der Cincholoiponsäure aufs neue gestützt und es folgt weiter, dass nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse für das Cinchonin und Chinin die nachfolgenden Formeln am wahrscheinlichsten sind.

Dieselben stützen sich, wie erwähnt, insbesondere auf die von Königs und Skraup festgestellte Konstitution der Cincholoiponsäure (vergl. S. 49). Sie enthalten zum Unterschiede von den von W. v. Miller und Rohde[1]) befürworteten Formeln keine Methylgruppe.

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 28, 1056 [1895].

CH
H_2C CH_2 $CH . CH : CH_2$
HO . C CH_2 CH_2
N
CH_2
C CH
HC C CH
HC C CH
N CH

Cinchonin[1]).

CH
H_2C CH_2 $CH . CH : CH_2$
HO . C CH_2 CH_2
N
CH_2
C CH
HC C C . OCH_3
HC C CH
N CH

Chinin.

Anlagerung von schwefliger Säure an Conchinin. Durch Anlagerung von schwefliger Säure an das Conchinin entsteht, wie Königs und Schönewald (Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 2980 [1902]) gefunden haben, eine einbasische Sulfosäure $C_{20}H_{26}N_2S_2O_7$, welche mit 4 Molekülen Wasser kristallisiert. Dieselbe bildet sich also aus dem Conchinin $C_{20}H_{24}N_2O_2$ durch Addition von 1 Molekül H_2SO_3 und von SO_2. Da das Conchinin, ebenso wie das Chinin, das Cinchonin und Cinchonidin sehr leicht 1 Molekül Halogenwasserstoff an Kohlenstoff addiert, also eine Aethylenbindung (wahrscheinlich eine Vinylgruppe) enthält, so war die Anlagerung von 1 Molekül H_2SO_3 an diese doppelte Kohlenstoffbindung unter Bildung einer gesättigten Sulfosäure vorauszusehen. Die Reaktion ist ganz analog der Entstehung von Taurin aus Vinylamin und schwefliger Säure. Vollständig unerwartet und noch nicht aufgeklärt dahingegen ist die Addition der ausser dem Molekül H_2SO_3 addierten Gruppe SO_2 an das Conchinin. Zur Aufklärung der Natur des Additionsproduktes von schwefliger Säure an das Conchinin bedarf es daher noch weiterer Versuche.

Ein Additionsprodukt von schwefliger Säure an Chinin konnten Königs und Schönewald meist nur in amorphem, nur ein einziges Mal in kristallisiertem Zustand erhalten.

Sterische Behinderung bei Reaktionen der Chinaalkaloide. Während Cinchonin und Allocinchonin sowohl die für Hydroxylverbindungen wie auch die für die Gegenwart einer Vinylgruppe charakteristischen Reaktionen

[1]) Diese Cinchoninformel ermöglicht, entsprechend der Zahl von drei ungleichartig asymmetrischen Kohlenstoffatomen, die sie enthält, acht sterisch-verschiedene Isomere. (Man vergleiche Skraup, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 3981 [1902].)

geben, erweisen sich α- und β-Isocinchonin den Hydroxylreagenzien gegenüber als gänzlich indifferent. Das den ungesättigten Verbindungen eigene Additionsvermögen kommt bei ihnen nur in geringem Maße zum Ausdruck, obwohl es auf Grund der bisherigen Untersuchungen keinem Zweifel unterliegt, dass Cinchonin, Allocinchonin, α-Isocinchonin und β-Isocinchonin sämtlich als strukturisomer zu betrachten und demgemäss auch in den beiden Isobasen eine OH- wie eine Vinylgruppe anzunehmen sind. Erklären kann man sich das eigenartige Verhalten der Isobasen, wenn man unter Zugrundelegung der Königsschen Cinchoninformel annimmt, dass in α- und β-Isocinchonin die Hydroxyl- und Vinylgruppe einander benachbart sind und sich infolgedessen gegenseitig in ihren Reaktionen behindern. (Man vergleiche Skraup, Monatsh. f. Chem. **24**, 311 [1903].)

Umlagerung des Cinchonicins. Eine ganz ähnliche Umlagerung wie das Cinchonin, welches unter der Einwirkung von konzentrierter oder mässig verdünnter Schwefelsäure bekanntlich zunächst in α-Iso-, dann β-Iso- und schliesslich in Allocinchonin übergeht, erfährt bei der Behandlung mit Schwefelsäure auch das Cinchonicin. Es scheint, dass aus demselben zunächst *α-Iso-*, dann *β-Iso-ψ-* und schliesslich *Allocinchonin* gebildet wird, indes konnte mit Sicherheit bisher nur das Auftreten von *β-Iso-ψ-Cinchonin* nachgewiesen werden. (Man vergleiche Skraup, Monatsh. f. Chemie **24**, 669 [1903].)

Ebenso wie Cinchonin addiert, wie Skraup loc. cit. mitteilt, auch Cinchonicin ein Molekül Jodwasserstoff, es resultiert so ein *Hydrojodcinchonicin* von der Zusammensetzung $C_{19}H_{23}ON_2J$.

Lupinin.

E. Schmidt hat mit seinen Schülern durch umfassende Arbeiten über das Vorkommen zahlreicher Alkaloide in den Samen der verschiedenen Lupinenarten Klarheit geschaffen [1]). Nunmehr haben R. Willstätter und E. Fourneau das schön kristallisierende Alkaloid aus dem Samen der gelben Lupine, das Lupinin, einer näheren Untersuchung unterzogen und festgestellt, dass dasselbe ein eigentümliches Ringsystem enthält [2]).

Sie haben zunächst festgestellt, dass die Zusammensetzung des kristallisierenden Alkaloids einfacher ist, als sie ursprünglich von Baumert [3]) angegeben worden ist und durch die Formel $C_{10}H_{19}ON$ ausgedrückt wird. Das Wesentliche und Bleibende von den Ergebnissen Baumerts hinsichtlich der Struktur des Lupinins lässt sich

[1]) Arch. d. Pharm. **235** [1897], 192, 199, 218, 229, 262, 342 u. 355; ebenda **237** [1899] 566.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35** [1902] 1910. Arch. d. Pharm. **240**, 335 [1902].

[3]) Landwirtschaftliche Versuchsstation **27**, 15 und Habilitationsschrift Halle a. S. 1881.

dahin zusammenfassen, dass das Alkaloid den Stickstoff in tertiärer Bindung und den Sauerstoff in der Form von Hydroxyl enthält.

Die Oxydation mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung lehrt, dass das Lupinin ein primärer Alkohol ist, es liefert glatt nach der Gleichung

$$(C_9H_{16}N) . CH_2 . OH + O_2 =$$
$$(C_9H_{16}N) . COOH + H_2O$$

die entsprechende Monokarbonsäure, *Lupininsäure* genannt. Gegen Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung ist es beständig im Sinne der Reaktion v. Baeyers, enthält also keine doppelten Bindungen. Da somit Lupinin gesättigt ist, muss es gemäss seiner Zusammensetzung ein bizyklisches System enthalten.

Ueber die Natur des Ringsystems hat die erschöpfende Methylierung, welche bei dem Lupinin einen sehr merkwürdigen Verlauf nimmt, Aufschluss gegeben. Das Alkaloid ist eine tertiäre Base und enthält keine Methylgruppe am Stickstoff. In der ersten Phase der Hofmannschen Reaktion, nämlich bei der Destillation von Lupininmethylammoniumhydroxyd, entsteht ein neues Alkamin, *Methyllupinin* ($C_{10}H_{18}ON . CH_3$).

In der zweiten Phase wird von dem Methylammoniumhydroxyd dieser tertiären Base nicht etwa ein aliphatisches Amin abgespalten, sondern die Ammoniumbase zerfällt wiederum in Wasser und ein drittes tertiäres Alkamin, *Dimethyllupinin* ($C_{10}H_{17}ON[CH_3]_2$). Erst wenn man nunmehr eine dritte Methylgruppe zuführt, also abermals Jodmethyl addiert und das Dimethyllupininmethylammoniumhydroxyd destilliert, wird Trimethylamin entbunden und ein stickstofffreies, ungesättigtes Produkt alkoholischer Natur gebildet.

Folgende Gleichungen veranschaulichen den Abbau:

$$\text{I.}\ C_{10}H_{19}ON(CH_3)OH =$$
$$H_2O + C_{10}H_{18}ON . CH_3.$$
$$\text{II.}\ C_{10}H_{18}ON(CH_3)_2OH =$$
$$H_2O + C_{10}H_{17}ON . (CH_3)_2.$$
$$\text{III.}\ C_{10}H_{17}ON(CH_3)_3OH =$$
$$H_2O + N(CH_3)_3 + C_{10}H_{15} . OH\ (?).$$

Da bei dieser erschöpfenden Methylierung die tertiäre Ausgangsbase wieder eine tertiäre und dann nochmals eine tertiäre Base liefert, so sind sukzessive zwei Stickstoff enthaltende Ringe gesprengt worden;

das Stickstoffatom des Alkaloids muss also mit seinen drei Valenzen an der Ringbildung, und zwar an der Bildung perhydrierter Ringe beteiligt sein.

Ein ähnliches Resultat hat sich bisher nur bei der erschöpfenden Methylierung des Cinchonins ergeben [1]), von dem, wie erörtert, die sogenannte „zweite Hälfte“ ein bizyklisches Gebilde ist, entsprechend der Formel:

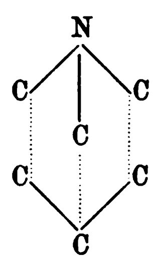
CH

H_2C CH_2 $CH . CH : CH_2$

HO . C CH_2 CH_2

N

Aus dem Abbau des Lupinins schliessen Willstätter und Fourneau, dass diese Base ein der „zweiten Hälfte“ des Cinchonins und Chinins analoges Ringsystem enthält. Es liegt also in dem Lupinin ein primärer Alkohol vor, welcher sich von einem gesättigten, bizyklischen System folgender Art ableitet:



Zwischen den durch punktierte Linien verbundenen Kohlenstoffatomen sind möglicherweise noch weitere und zwar höchstens drei Kohlenstoffatome einzuschalten.

Strychnin und Brucin.

In der Erforschung der Konstitution dieser beiden Pflanzenbasen sind in den letzten vier Jahren keine Fortschritte zu verzeichnen.

Es ist hier nur zu behandeln die Untersuchung von Tafel und Naumann über

[1]) M. Freund und W. Rosenstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 25 [1890] 880 und Ann. d. Chem. 277 [1893] 277.

Die elektrolytische Reduktion des Strychnins und Brucins[1]).

Nach den Untersuchungen von J. Tafel ist das Strychnin als ein zyklisches Säureanilid aufzufassen, so dass ihm die Formel I zugeschrieben werden darf, in welches das mit der Karbonylgruppe verbundene Stickstoffatom direkt mit einem Benzolkern verknüpft anzunehmen ist.

$$\text{I.}\quad (C_{20}H_{22}ON){<}\begin{matrix}CO\\ \vdots\\ N\end{matrix} \qquad \text{II.}\quad (C_{20}H_{22}ON){<}\begin{matrix}CH_2\,.\,OH\\ NH\end{matrix}$$

$$\text{III.}\quad (C_{20}H_{22}ON){<}\begin{matrix}CH_2\\ \vdots\\ N\end{matrix}$$

Bei der elektrolytischen Reduktion desselben in schwefelsaurer Lösung an Bleikathoden sind zwei Reduktionsprodukte, *Tetrahydrostrychnin* und *Strychnidin* erhalten worden, welchen ihrem gesamten Verhalten nach die Formeln II und III zukommen[2]).

Eine Wiederholung der Versuche im geschlossenen Apparat[3]) zeigte, dass die Reaktion ziemlich träge verläuft und die Ausbeute an den einzelnen Produkten von der Temperatur ziemlich abhängig ist. Bei niederer Temperatur entsteht vorwiegend der Tetrahydrokörper, der mithin wohl das primäre Produkt der Reaktion ist, während sich umsomehr Strychnidin bildet, je höher die Temperatur steigt.

Das Brucin (IV) wird umso leichter reduziert, je höher die Temperatur ist, und zwar liefert es ausschliesslich *Tetrahydrobrucin* (V); arbeitet man jedoch bei mehr als 15°, so werden gleichzeitig die Methoxylgruppen verseift, und im Produkt überwiegen dann nicht kristallisierende, äusserst luftempfindliche Substanzen.

Durch Erhitzen über 200° spaltet die Tetrahydroverbindung Wasser ab und geht in *Brucidin* (VI) über.

$$\text{IV.}\quad [C_{20}H_{20}(OCH_3)_2]{<}\begin{matrix}CO\\ |\\ N\end{matrix} \qquad \text{V.}\quad [C_{20}H_{20}(OCH_3)_2]{<}\begin{matrix}CH_2\,.\,OH\\ NH\end{matrix}$$

---

[1]) J. Tafel und K. Naumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 3291 [1901]. Auf die Untersuchung von G. Minuni und Ortoleva: „Einwirkung von Chlor auf das Strychnin in Eisessiglösung" (Gazz. chim. ital. **30**, I. 39 [1900] möchte ich nur verweisen.

[2]) Tafel, Ann. d. Chem. **301**, 291 [1899].

[3]) Tafel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 2216 [1900].

VI.

$$[C_{20}H_{20}(OCH_3)_2]\!\!\begin{array}{l}\diagup CH_2 \\ \;\;\;| \\ \diagdown\!\!\diagdown N\end{array}.$$

IV.

Alkaloide der Isochinolingruppe.

Zu den früher in dieser Gruppe besprochenen Alkaloiden Papaverin, Narkotin, Narcein, Hydrastin, Berberin gesellt sich nunmehr noch das dem Papaverin sehr nahestehende Laudanosin.

Papaverin,

Tetramethoxybenzylisochinolin.

```
     O.CH3
     |
     C                           CH    CH
   //  \                        /  \\ C /  \\
HC      C.O.CH3              HC     /  \     C.O.CH3
 ||     |                      |    ||       |
HC      CH                     N    \  /     C.O.CH3
   \   //                        \\  C    //
     C-------------CH2-----------C        CH
```

Die Konstitution des Papaverins folgte aus den schönen und umfassenden Untersuchungen von Guido Goldschmiedt, die ich früher eingehend erörtert habe [1]).

Die Synthese des Papaverins ist durch die Arbeiten von Paul Fritsch [2]) sehr nahe gerückt.

Gelegentlich seiner Studien über „Synthesen in der Chinolinreihe" und insbesondere über die „Synthese des Hydrastinins", des basischen Spaltungsproduktes des Alkaloids Hydrastin, hat Fritsch nachge-

---

[1]) Auf die nachfolgenden neueren Untersuchungen möchte ich nur verweisen: Pictet und Kramers, Einwirkung von salpetriger Säure und Salzsäure auf Papaverin. Arch. Sc. phys. nat. Genève [4] 15, 121 [1903]; O. Hesse, Zur Kenntnis der Opiumbasen. Journ. prakt. Chem. [2] 68, 190 [1903].

[2]) Paul Fritsch, Ann. d. Chem. 286, 1 [1895], 329, 37 [1903].

wiesen, dass die Acetalaminderivate derjenigen Benzaldehyde, welche in der m-Stellung zur Aldehydgruppe Hydroxyl oder Alkoxyl enthalten, durch Schwefelsäure bestimmter Konzentration fast glatt zu Isochinolinderivaten kondensiert werden; die Kondensation erfolgt im Sinne der Gleichung:

CH

$RO-$ N

CH_2

$CH(OC_2H_5)_2$

CH

$= \quad RO-$ N $\quad + 2C_2H_6O; \quad R = \begin{cases} H \\ CH_3 \\ C_2H_5 \end{cases}.$

CH

CH

Wenn es nun gelang, das Tetramethoxydesoxybenzoin von der Formel

CH_3O- $-OCH_3$

CH_3O- $-CO-CH_2-$ $-OCH_3$

darzustellen und dasselbe mit Acetalamin zu kondensieren, so war zu erwarten, dass dieses Kondensationsprodukt durch Schwefelsäure in entsprechender Weise wie das Piperonalacetalamin in ein Isochinolinderivat, ein Tetramethoxybenzylisochinolin, das Papaverin nach Goldschmiedts Untersuchungen, verwandelt werden würde; die nachstehende Gleichung soll den Vorgang verdeutlichen:

$C-CH_2-C_6H_3(OCH_3)_2$ $\qquad C.CH_2-C_6H_3(OCH_3)_2$

CH_3O- N $\quad CH_3O-$ N

$= \qquad + 2C_2H_6O.$

CH_3O- CH_2 $\quad CH_3O-$ CH

$CH(OC_2H_5)_2$ $\qquad CH$

Die Darstellung des *Tetramethoxydesoxybenzoins* von der gewünschten Konstitution ist nun gelungen. Fussend auf eine Reihe von Reaktionen [1]), auf die wir hier nicht näher eingehen wollen, konnte

---

[1]) Näheres hierüber findet man bei Fritsch, Ann. d. Chem. **279**, 319 [1894], **329**, 39 [1903].

der Aufbau des Tetramethoxydesoxybenzoins mit Hilfe der Ausgangsmaterialien

$CH_3 . O$—, CH_3O— (Benzolring) Veratrol und $CHCl_2 . CHO$ Dichloraldehyd

durchgeführt werden.

Auch die Darstellung des nächsten Zwischengliedes auf dem Wege zur angestrebten Papaverinsynthese, die Darstellung des Kondensationsproduktes aus Tetramethoxydesoxybenzoin, oder Desoxyveratroin und Acetalamin, ist gelungen.

Bei dem Versuch, dieses Acetalaminderivat zum Papaverin zu kondensieren, wurde bis jetzt in geringer Menge eine Base erhalten, die mit dem Papaverin zwar nicht identisch ist, demselben aber sehr nahe steht. Sie zeigt die Zusammensetzung des Papaverins, aber einen um 15° höheren Schmelzpunkt als dieses. Somit liegt hier wahrscheinlich ein *Isomeres des Papaverins* [1]) vor.

Es mag noch erwähnt werden, dass die Synthese dieses Iso-Papaverins auf folgende drei Ausgangsmaterialien zurückgeführt werden kann:

I. Benzol,

Material zur Darstellung von Veratrol.

II. Methylalkohol,

Material zur Methylierung.

III. Aethylalkohol,

Material zur Darstellung von Monochloracetal, Amidoacetal und Dichloracetal beziehungsweise Dichloraldehyd.

Ueber das Methylbetain der Papaverinsäure.

Wie in der Einleitung (man vergleiche S. 4) erwähnt wurde, hat Busch [2]) gefunden, dass Verbindungen mit dem Atomkomplex

$$\begin{matrix}-CO\\-CO\end{matrix}{>}N \cdot N{<}CH_3$$

schon im Zeiselschen Apparate bei der Einwirkung von siedendem Jodwasserstoff einen Teil des an Stickstoff gebundenen Methyls als Jodmethyl abgeben, und dieses Verhalten dem auflockernden Einfluss der an das benachbarte N-Atom gebundenen Karbonylgruppen zugeschrieben. Eine ähnliche Atomgruppierung — allerdings mit dem Unterschiede, dass die Karbonylgruppe an ein dem Methylimid

[1]) Ein dem Papaverin sehr ähnliches Alkaloid der Zusammensetzung $C_{21}H_{21}NO_4$ hat O. Hesse unter dem Namen *Pseudopapaverin* neuerdings beschrieben. (Journ. prakt. Chem. [2] 68, 190 [1903].)

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, 1565 [1902].

$N \cdot CH_3$ benachbartes C-Atom gebunden ist — findet sich nun auch bei dem Methylbetain der Papaverinsäure (Formel III oder IV). Auch diese Verbindung liefert, wie Goldschmiedt[1]) und Hönigschmid gefunden haben, bei der Methoxylbestimmung zu hohe Werte, indem ihr an Stickstoff gebundenes Methyl schon beim Kochen mit Jodwasserstoff teilweise abgespalten wird. Der Fehler wird in diesen und ähnlichen Fällen durch den Einfluss einer orthoständigen Karbonylgruppe auf das Methyl am Stickstoff bedingt, denn auch aus dem methoxylfreien *Methylbetain der Chinolinsäure* (I) liessen sich durch mehrstündiges Kochen mit Jodwasserstoff sehr beträchtliche Mengen Jodmethyl erhalten, während die mit I isomere *Apophyllensäure* von der Formel II gegen siedenden Jodwasserstoff völlig beständig ist.

I. [Ring mit —CO, —COOH; $H_3C \cdot N$—O]

II. [Ring mit COOH, —CO; $H_3C \cdot N$—O]

Das Papaverinsäuremethylbetain wird gebildet beim Erhitzen von *Papaverinsäure*[2]), welcher die Formel

[Strukturformel: Ring mit $O \cdot CH_3$, $—O \cdot CH_3$; CO; Pyridinring mit N, —COOH, —COOH]

zukommt, mit Jodmethyl und Methylalkohol; ferner aus Papaverinsäure-β-methylester oder Papaverinsäure-γ-methylester, wenn man diese Verbindungen mit Jodmethyl und Methylalkohol auf 100° erhitzt, beim Erwärmen von Papaverinsäure mit Jodmethyl in Sodalösung und bei Einwirkung von Papaverinsäure in alkalischer Lösung auf Dimethylsulfat.

Durch Kochen mit Barytwasser oder Kalilauge wird Papaverinsäuremethylbetain nach der Gleichung

$$C_{17}H_{15}O_7N + H_2O = C_9H_{10}O_4 + C_8H_7O_4N$$

in *Veratrumsäure* und *Apophyllensäure* gespalten. Erhitzt man Papaverinsäuremethylbetain mit Phenol, so verliert es Kohlendioxyd und ergibt *Pyropapaverinsäuremethylbetain* (V), das auch durch Erhitzen von Pyropapaverinsäure in Sodalösung mit Jodmethyl zu erhalten ist.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 1850 [1903]. Monatsh. f. Chemie **24**, 681 [1903].

[2]) Die Papaverinsäure entsteht bekanntlich aus dem Papaverin durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in neutraler wässeriger Lösung.

Was die Konstitution des Papaverinsäuremethylbetains betrifft, so kann eine Entscheidung zwischen den beiden theoretisch möglichen Formeln III und IV zur Zeit noch nicht mit aller Sicherheit getroffen werden.

III.
OCH_3
$-OCH_3$
CO
$H_3C \cdot N$
$-CO$
$-CO_2H$
O

IV.
OCH_3
$-OCH_3$
CO
$H_3C \cdot N$
$-CO_2H$
$-CO$
O

V.
OCH_3
$-OCH_3$
CO
$H_3C \cdot N$
$-CO$
O

Laudanosin,
d-N-Methyltetrahydropapaverin.

Unter den Alkaloiden des Opiums finden sich verschiedene, die in der Droge in ganz untergeordneter Menge enthalten und deswegen bis jetzt kaum untersucht worden sind. Ueber die chemische Konstitution dieser seltenen, meist von O. Hesse isolierten Basen ist so gut wie nichts bekannt.

Es ist nun A. Pictet und B. Athanasescu[1]) gelungen, eines dieser Alkaloide, das Laudanosin, durch einfache Reaktionen aus einer anderen Opiumbase, dem Papaverin, zu erhalten und auf diese Weise seine Konstitution festzustellen. Denn diejenige des Papaverins ist ja, wie eben erörtert, durch die Arbeiten von Guido Goldschmiedt geklärt (s. S. 57).

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 2346 [1900].

Vergleicht man die für das Laudanosin von seinem Entdecker O. Hesse ermittelte empirische Formel $C_{21}H_{27}NO_4$ mit der des Papaverins $C_{20}H_{21}NO_4$, so ersieht man, dass ersteres die Zusammensetzung eines Methyltetrahydroderivates des letzteren besitzt. Pictet und Athanasescu stellten nun durch Reduktion des Papaverinchlormethylates mittels Zinn und Salzsäure das N-Methyltetrahydropapaverin dar. Dasselbe zeigte in der Tat in seinen chemischen Eigenschaften die grösste Aehnlichkeit mit dem natürlichen Laudanosin, unterschied sich aber von diesem dadurch, dass es optisch inaktiv war. Es stellte eben die racemische Modifikation desselben dar. Durch Ueberführung in das chinasaure Salz gelang es nun, das Methyltetrahydropapaverin in seine optischen Antipoden zu spalten. Die rechtsdrehende Modifikation erwies sich als mit dem Laudanosin des Opiums in allen Punkten identisch.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, unter Zugrundelegung der Goldschmiedtschen Formel für Papaverin, folgende Beziehung zwischen den beiden Alkaloiden:

Papaverin.

Laudanosin
(d-N-Methyltetrahydropapaverin).

Bezüglich der physiologischen Eigenschaften des Laudanosins fand A. Babel [1]), dass das inaktive Laudanosin weit giftiger ist als das Papaverin. In Bezug auf die toxische Wirkung kann es unter den Opiumalkaloiden nur dem Thebain an die Seite gestellt werden. Dagegen sind die narkotischen Eigenschaften, welche das

[1]) Revue medicale de la Suisse romande **19**, 657 [1900].

Papaverin, obgleich in wenig hohem Grade, besitzt, beim Laudanosin völlig verschwunden. Die anderen Erscheinungen der physiologischen Aktion sind bei den beiden Alkaloiden sehr ähnlich.

Durch die Konstitutionserforschung des Laudanosins ist auch nahezu vollständig aufgeklärt die Konstitution vom

Laudanin.

O. Hesse hat schon vor längerer Zeit[1]) die Vermutung ausgesprochen, dass Laudanosin der Methyläther des Laudanins, $C_{20}H_{25}NO_4$, sei. Tatsächlich konnte er nun auch racemisches Laudanosin erhalten durch Methylierung von racemischem Laudanin[2]).

Demnach besitzt das Laudanin die gleiche Konstitution wie das Laudanosin, nur enthält es nicht wie dieses vier Methoxylgruppen, sondern drei Methoxylgruppen und eine Hydroxylgruppe[3]).

Narkotin[4]),

Mekoninhydrokotarnin, Methoxyhydrastin.

[1]) Ann. d. Chem. 282, 214 [1894].

[2]) Journ. prakt. Chem. [2] 65, 42 [1901].

[3]) Es sei an dieser Stelle auch verwiesen auf die Abhandlung von J. J. Dobbie und A. Lauder: „Die Absorptionsspektra des Laudanins und Laudanosins und ihre Beziehung zur chemischen Konstitution der Verbindungen." Proceedings Chem. Soc. 19, 9 [1903].

[4]) **Zusammenstellung der seit dem Jahre 1900 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** Martin Freund, Zur Kenntnis des Kotarnins. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 33, 380 [1900]. A. Hantzsch

Als Ausgangspunkt zu der Konstitutionsbestimmung des Narkotins kann, wie ich früher erörtert habe, eine Zersetzung bezeichnet werden, welche dasselbe unter verschiedenen Bedingungen, z. B. beim Erhitzen mit Wasser auf 140°, durch verdünnte Schwefelsäure oder durch Barytwasser erleidet — die Spaltung in eine nicht stickstoffhaltige Säure, die *Opiansäure*, und in eine Base, das *Hydrokotarnin*, welche Produkte eventuell weiterer Umwandlung unterliegen.

$$C_{22}H_{23}NO_7 + H_2O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{12}H_{15}NO_3$$

Narkotin. Opiansäure. Hydrokotarnin.

Eine zweite wichtige Spaltung ist die des Narkotins beim Behandeln mit Oxydationsmitteln (Salpetersäure, Platinchlorid, Eisenchlorid, Bleisuperoxyd) in Opiansäure und Kotarnin.

$$C_{22}H_{23}NO_7 + O + H_2O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{12}H_{15}NO_4$$

Narkotin. Opiansäure. Kotarnin.

Es ging aus diesen grundlegenden Versuchen hervor, dass das Molekül des Narkotins zwei Atomgruppen enthält: eine stickstoffhaltige, Hydrokotarnin bezw. Kotarnin, und eine stickstofffreie, Opiansäure. Mit dieser Erkenntnis war der zur Konstitutionserforschung einzuschlagende Weg vorgezeichnet. Es war zunächst die Konstitution dieser beiden Verbindungen aufzuklären und dann die Konstitutionsformel des Narkotins selbst abzuleiten.

Die Opiansäure stellt nun, wie schon seit längerer Zeit zufolge der Untersuchungen von Beckett und Wright und derjenigen von Wegscheider bekannt ist, einen karboxylierten Dimethylprotokatechualdehyd von der Konstitution

---

und M. Kalb, Kotarnincyanid als Pseudosalz. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 33, 2201. Hermann Decker, Ueber einige Ammoniumverbindungen. Zur Formel des Kotarnins. Ebenda 2273. Martin Freund und Georg Wulff, Zur Kenntnis des Kotarnins. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, 1737 [1902]. Martin Freund und Paul Bamberger, Zur Kenntnis des Kotarnins. Ebenda 1739. Hermann Decker, Ueber einige Ammoniumverbindungen. Ebenda 2589. Dobbie, Lauder, Tinkler, Konstitution des Kotarnins. Proceedings chem. Soc. 19, 75 [1903]. **Martin Freund und F. Becker, Zur Kenntnis des Kotarnins. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 36, 1521 [1903].** C. Frerichs, Ueber die Einwirkung hoher Temperaturen auf Alkaloide beim Schmelzen derselben mit Harnstoff. I. Mitteilung. Narkotin und Hydrastin. Arch. d. Pharm. 241, 259 [1903]. A. Kirpal, Bestimmung der Struktur der Apophyllensäure. Monath. f. Chem. 24, 519 [1903].



C=O, H
C
HC C—COOH
HC C—O . CH_3
C
O . CH_3

Opiansäure.

dar.

Die Konstitution des Kotarnins hat vor allem Roser durch Untersuchung der Oxydationsprodukte und der Jodmethylverbindungen desselben fast völlig aufgeklärt. Immerhin blieb für das Kotarnin bisher noch die Wahl zwischen folgenden vier Formeln:

I.

H_3C . O
CH : O
CH_2<O— O—
NH . CH_3
CH_2
CH_2

II.

CH : O
CH_2<O— O—
NH . CH_3
CH_2
H_3C . O
CH_2

III.

CH_2—O
CH : O
O—
NH . CH_3
H_3C . O—
CH_2
CH_2

IV.

CH : O
H_3C . O—
NH . CH_3
O—
CH_2
CH_2
CH_2—O

Auf Grund von Beobachtungen, welche beim Studium der Tarkoninverbindungen gesammelt wurden, hat Roser anfangs Formel III bevorzugt[1]), während seine späteren Versuche über die Tarkonolderivate ihn dazu führten, Formel I als die wahrscheinlichere zu betrachten.

Nunmehr haben in neuester Zeit Martin Freund und

[1]) Ann. d. Chem. 254, 355 [1889].

Becker[1]) bei der Untersuchung des aus Kotarnin und Anilin erhaltenen Aniles Resultate erhalten, aus welchen die Richtigkeit der Formel I mit Sicherheit hervorgeht.

Kotarnin und Basen vom Typus des Anilins reagieren unter Wasserabspaltung, und den entstandenen Verbindungen ist die Konstitution

CH : N . R

(CH_3O) — NH . CH_3

$\left(CH_2<^{O.}_{O.}\right)$ — CH_2

CH_2

zuzuschreiben. Die mittels Anilin erhaltene Base wurde von Freund und Becker weiter abgebaut.

Lässt man auf das Anil bei vorsichtigem Arbeiten, d. h. unter Verdünnung und Abkühlung, Jodmethyl einwirken, so entsteht neben dem Jodhydrat des Kotarninanils das Anil des Kotarnmethinmethyljodids:

$$\begin{matrix} CH_3O \\ CH_2O_2 \end{matrix} > C_6H < \begin{matrix} CH : N . C_6H_5 \\ CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_3J \end{matrix}$$

Wendet man diese Vorsichtsmassregeln nicht an, so bildet sich unter heftiger Reaktion ein Produkt, welches beim Erwärmen mit verdünnten Säuren einen Körper von der Zusammensetzung $C_{13}H_{18}NO_4J$ liefert. Derselbe ist um CH_2 ärmer als das Kotarnmethinmethyljodid und es bestehen zwischen beiden Verbindungen Beziehungen entsprechend den Formeln

$$\begin{matrix} CH_3O \\ CH_2O_2 \end{matrix} > C_6H < \begin{matrix} CHO \\ CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_3J \end{matrix}$$

Kotarnmethinmethyljodid.

und

$$\begin{matrix} HO \\ CH_2O_2 \end{matrix} > C_6H < \begin{matrix} CHO \\ CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_3J \end{matrix}$$

Norkotarninmethinmethyljodid.

Wie nämlich Kotarnmethinmethyljodid beim Erwärmen mit Alkali in Trimethylamin und Kotarnon von der Formel

---

[1]) M. Freund und Becker, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 36, 1521 [1903]. Franz Becker, Beitrag zur Kenntnis des Narkotins und seiner Derivate. Inaug.-Diss. Berlin 1903.

$$C_{11}H_{10}O_4 = \begin{matrix} CH_2O_2 \\ CH_3O \end{matrix} > C_6H < \begin{matrix} CHO \\ CH:CH_2 \end{matrix}$$

zerfällt, so liefert das Norkotarninmethinmethyljodid dabei neben Trimethylamin das Alkalisalz des Norkotarnons[1]) von der Formel

$$C_{10}H_8O_4 = \begin{matrix} CH_2O_2 \\ HO \end{matrix} > C_6H < \begin{matrix} CHO \\ CH:CH_2 \end{matrix}$$

Das Norkotarnon (und ebenso das aus dem Anil des Bromkotarnins erhaltene Bromnorkotarnon) ist also ein substituierter Oxyaldehyd, und die eingangs für Kotarnin aufgeführten Formelbilder lassen ersehen, dass auch für diesen Oxyaldehyd vier Formeln in Betracht kommen, nämlich:

I. OH; CH : O; $CH_2 <$ O— O—; CH : CH_2

II. CH : O; $CH_2 <$ O— O—; OH; CH : CH_2

III. CH_2—O; CH : O; O—; HO—; CH : CH_2

IV. CH : O; HO—; O—; CH_2—O; CH : CH_2

Während in der ersten Formel das Hydroxyl der Aldehydgruppe

---

[1]) Es wird demzufolge bei der Behandlung des Kotarninanils mit Jodmethyl ausser der Verwandlung des Restes . NH . CH_3 in $N(CH_3)_3J$ der Ersatz eines am Sauerstoff gebundenen Methyls durch ein Wasserstoffatom bewirkt. Dieses Resultat ist sehr auffällig. Die Einwirkung von Jodmethyl auf Basen wird aber bekanntlich zum Zwecke der Feststellung, ob dieselben primärer, sekundärer oder tertiärer Natur sind, gerade bei der Alkaloidforschung sehr häufig angewendet. Wenn hiebei mit der Anlagerung von Methyl an Stickstoff eine Abspaltung von Methyl, welches an Sauerstoff gebunden war, verknüpft sein kann, so erleidet der diagnostische Wert der Hofmannschen Methode, wie Freund und Becker besonders betonen, beträchtliche Einbusse.

Ganz analoge Resultate ergaben auch die entsprechenden Versuche mit dem Anil des Bromkotarnins, die ebenfalls von M. Freund und Becker ausgeführt wurden.

benachbart ist, steht es in der zweiten und vierten in Meta-, in der dritten in Parastellung zu ihr.

Freund und Becker suchten nun ausser durch sonstige Reaktionen vor allem dadurch die Stellung der Hydroxyl- und Aldehydgruppe im Norkotarnon zu ermitteln, dass sie die Anile von o-, m- und p-Methoxybenzaldehyd der Behandlung mit Jodmethyl unterwarfen. Dabei hat sich gezeigt, dass nur das Anil des o-Methoxybenzaldehyds Abspaltung des an Sauerstoff gebundenen Methyls erleidet und in o-Oxybenzaldehyd übergeht[1]):

$$C_6H_4 < \begin{matrix} O\,.\,CH_3 & (1) \\ CH : N\,.\,C_6H_5 & (2) \end{matrix} \longrightarrow C_6H_4 < \begin{matrix} OH \\ CH : O \end{matrix}$$

Dieses Verhalten lässt den Rückschluss zu, dass auch in dem Abbauprodukt des Kotarnins ein substituierter o-Oxybenzaldehyd vorliegt. Dafür spricht auch der Umstand, dass das Norkotarnon ebenso wie sein Bromderivat mit Eisenchlorid die für o-Oxybenzaldehyde charakteristische Violettfärbung zeigt und intensiv gelb gefärbte Alkalisalze bildet, was ebenfalls nur die Orthoverbindungen tun.

Durch die Feststellung, dass im Norkotarnon die Gruppen OH und · CH : O benachbart sind, ist auch die Stellung der Methoxylgruppe im Kotarnin und Narkotin endgültig ermittelt. Und damit ist die Konstitution des Narkotins nunmehr bis in alle Einzelheiten völlig aufgeklärt.

Das Narkotin besitzt die nachfolgende Formel und ist das völlige Analogon des Hydrastins.

O . CH₃ — O . CH₃ — C : O — HC—O — HC — H₃C . O — H₂C<O—O> — N . CH₃ — CH₂ — CH₂

Narkotin.

O . CH₃ — O . CH₃ — C : O — HC—O — HC — H₂C<O—O> — N . CH₃ — CH₂ — CH₂

Hydrastin.

[1]) Ueber die eingehende Erklärung dieser Reaktion, sowie der Einwirkung

Von den sonstigen neueren Untersuchungen, welche die Spaltungsprodukte des Narkotins betreffen (man vergleiche die Zusammenstellung S. 64) möchte ich nur noch folgendes herausgreifen.

Tautomerie beim Kotarnincyanid.

Das Kotarnincyanid haben unabhängig voneinander Hantzsch [1]) gemeinschaftlich mit Kalb, und M. Freund [2]) gemeinschaftlich mit Preuss aufgefunden. Erstere haben es für ihre Spekulationen über Pseudoammoniumbasen verwendet. Sie gelangten auf Grund von physiko-chemischen Messungen zu dem Resultat, dass dem festen Cyankotarnin einzig und allein die Formel I zukomme in Uebereinstimmung mit der von Roser früher geäusserten Ansicht über Kotarninsalze, und dass es sich bei dem Prozess der Lösung — sei es in Wasser oder in Alkohol — in geringer Menge zu der Verbindung von der Formel II isomerisiere und gleichzeitig ionisiere.

I. $C_8H_6O_3$; CN . CH ; N . CH_3

II. $C_8H_6O_3$; CH ; $N<^{CN}_{CH_3}$

Es liegt also hier ein eigenartiger Fall von Tautomerie vor, welche unter Verschiebung der Cyangruppe zu stande kommt.

Ganz ähnliche Verhältnisse haben Freund [3]) und Bamberg auch bei anderen Kotarninabkömmlingen, dem *Aethylmerkaptohydrokotarnin* (III) und dem *Aethoxyhydrokotarnin* (IV) aufgefunden.

III. SC_2H_5 . CH ; $C_8H_6O_3$; N . CH_3

IV. OC_2H_5 . CH ; $C_8H_6O_3$; N . CH_3

---

von Jodmethyl auf die Anile des Kotarnins und Bromkotarnins vergleiche man Freund und Becker, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 1524 ff. [1903].

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 3131 [1899], **33**, 2203 [1900].

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 2201 [1900].

[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1739 [1902].

Struktur der Apophyllensäure.

Von diesem Oxydationsprodukt des Kotarnins wurde schon vor längerer Zeit durch die Arbeiten von Vongerichten und von Roser die Konstitution fast vollständig aufgeklärt. Indessen war es noch unentschieden, welche der beiden Formeln zu wählen sei:

V. COOH, —CO, N —O, CH_3

VI. CO—, —COOH, O—N, CH_3

Neuerdings hat nun A. Kirpal[1]) nachgewiesen, dass beim Behandeln des Silbersalzes der Apophyllensäure mit Methylalkohol und überschüssigem Jodmethyl eine Verbindung entsteht, die sich als identisch erweist mit dem bei Einwirkung von Jodmethyl auf Cinchomeronsäure-γ-methylester sich bildenden *Cinchomeronsäuremethylbetain-γ-methylester.*

Es folgt hieraus, dass Apophyllensäure als γ-karboxyliertes Nikotinsäuremethylbetain von der Formel V zu betrachten ist.

Allerdings erhält man beim Kochen von Apophyllensäure mit Phenol nicht *Trigonellin* von der Formel

—CO, N—O, CH_3

wie hienach zu erwarten wäre, sondern *Isonikotinsäuremethylbetain*[2]). Diese Erscheinung bedarf noch der weiteren Aufklärung.

Einwirkung hoher Temperaturen auf Narkotin beim Schmelzen desselben mit Harnstoff[3]).

Setzt man Narkotin vorsichtig der trockenen Destillation aus, so erhält

---

[1]) Monatsh. f. Chemie **24**, 519 [1903].

[2]) Man vergleiche Goldschmiedt und Hönigschmid, Monatsh. f. Chemie **24**, 681 [1903].

[3]) C. Frerichs, Arch. d. Pharm. **241**, 259 [1903].

man einen bei 100° schmelzenden neutralen Körper, indessen gelingt es nur schwer, auf diese Weise eine zur weiteren Untersuchung genügende Menge dieser Substanz darzustellen. Ein ausgezeichnetes Mittel, die Zersetzung des Narkotins durch hohe Temperaturen zu mässigen und den oben erwähnten Körper auch ohne Destillation zu erhalten, ist nach Frerichs das Schmelzen mit Harnstoff. Man erhitzt ein Gemisch des Alkaloids mit der zwei- bis dreifachen Menge Harnstoff unter fortwährendem Umschwenken in einem Rundkolben über freier Flamme. Es bildet sich unter stürmischer Ammoniakentwickelung eine tief rotgelb gefärbte Flüssigkeit, die man einige Minuten im Sieden erhält (Temperatur etwa 220°), auf 100—120° abkühlen lässt und dann in kaltes Wasser giesst (auf 20 g Alkaloid 100 g Wasser). Man erhält, wenn die Zersetzung eine vollständige ist, eine klare, tief rotgelb gefärbte Lösung. Aus dieser Lösung liess sich als Spaltungsprodukt Mekonin isolieren. Ausbeute 20 bis 30 Prozent des Narkotins.

Narkotin.

Mekonin.

Der Hydrokotarninrest des Narkotins scheint eine tiefgehende Zersetzung zu erleiden, da weitere Spaltungsprodukte nicht zu fassen waren.

Wird bei der Harnstoffschmelze nicht hoch genug oder nicht genügend lange erhitzt, so löst sich die Reaktionsflüssigkeit nicht klar in Wasser auf, sondern liefert grössere oder geringere Mengen harziger Abscheidungen. Diese bestehen aus unverändertem Narkotin und einem Isomeren desselben, dem Gnoskopin. Letzteres liefert bei der Harnstoffschmelze ebenfalls Mekonin, und ebenso entsteht beim Erhitzen des kristallinischen Gnoskopinjodmethylats mit Natronlauge das gleiche Narceïn wie aus dem öligen Narkotinjodmethylat. Der Unterschied in der Struktur der beiden Isomeren — Narkotin und Gnoskopin — kann also nur in einer Verschiedenheit der Art der Bindung zwischen dem Opiansäure- und Hydrokotarninrest bestehen.

Hydrastin liefert bei der Harnstoffschmelze ebenfalls Mekonin.

V.

Alkaloide der Morpholin?-Phenanthrengruppe.

Die Annahme, dass die Muttersubstanz der hier zu besprechenden Alkaloide Morphin, Kodein und Thebain die Morpholin genannte Base

```
          O
        /   \
   H2C       CH2
     |       |
   H2C       CH2
        \   /
         NH
```

ist, hat noch immer keinen vollkommen sicheren Boden gewonnen.

Wohl aber ist mit aller Sicherheit in den genannten Alkaloiden ein Phenanthrenkern nachgewiesen. Es erscheint mir deshalb noch immer geboten, hier die sonst befolgte Bezeichnungsweise nach dem basischen Komplex, der den Alkaloiden gemeinsam ist, insofern zu ergänzen, als wir diese Gruppe von Alkaloiden als Morpholin?-Phenanthrengruppe bezeichnen.

Morphin und Kodein[1].

Ueber diese beiden Alkaloide liegen sehr wichtige neue Untersuchungen vor. Bevor ich auf die Besprechung derselben eingehe,

[1]) **Zusammenstellung der seit dem Jahre 1900 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** E. Vongerichten, Ueber die stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 352 [1900]. R. Pschorr und Sumuleanu, Synthese von Dimethylmorphol und Isomethylmorphol. Ebenda 1810. E. Vongerichten, Ueber den Nachweis der Identität von Dimethylmorphol und 3,4-Dimethoxyphenanthren. Ebenda 1824. S. B. Schryver und Lees, Untersuchungen über Morphin. Journ. chem. Soc. London **77**, 1024 [1900]. Proceedings chem. Soc. **17**, 54 [1901]. E. Leroy, Thermochemische Untersuchungen über die hauptsächlichen Opiumalkaloide. Ann. chim. Phys. [7] **21**, 87 [1901]. E. Vongerichten, Ueber Thebenidin. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 767 [1901]. Ueber Morphidin. Ebenda 1162. Notiz zur Darstellung des Morphenols. Ebenda 2722. W. Marckwald und Chain, Ueber die Darstellung des Morpholins. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 1157 [1901], D.R.Pat. 119785 u. 120047. Julius Sand, Morpholin aus Aethylen mittels der Quecksilberäthyläthersalze. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 2906 [1902]. E. Vahlen, Die chemische Konstitution des Morphins in ihrer Beziehung zur

sei noch einmal kurz an wichtige, schon längere Zeit bekannte Tatsachen erinnert.

Die drei Sauerstoffatome des Morphins, $C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O$, besitzen verschiedene Funktionen.

Eines gehört einem Phenolhydroxyl an, das dem Morphin den sauren Charakter verleiht. Der Wasserstoff dieses Hydroxyls ist durch Metalle, durch Säurereste und durch Alkyle substituierbar. Im Kodein ist dieses Wasserstoffatom durch ein Methyl ersetzt.

Das Kodein stellt also einen Methylester des Morphins dar. Die Frage nach der Konstitution des Kodeins fällt also mit der nach der Konstitution des Morphins zusammen.

Das zweite Sauerstoffatom des Morphins gehört einer Alkoholgruppe an.

Das dritte Sauerstoffatom verhält sich indifferent und ist nach Vongerichten wie in den Aethern zweifach mit Kohlenstoff verbunden — „Brückensauerstoffatom".

Der Stickstoff des Morphins steht in einem Ringe; er ist dreifach an Kohlenstoff gebunden, also tertiär.

Von den *17 Kohlenstoffatomen* des Morphins gehören 14 einem Phenanthrenkern an, da die stickstofffreien Spaltungsprodukte stets Derivate des Phenanthrens sind [1]).

Wirkung. Arch. exp. Pathol. u. Pharmak. **47**, 368 [1902]. R. Pschorr, Ueber das 9-Amino-10-Oxyphenanthren (Vahlens „Morphigenin") und 9,10-Diaminophenanthren. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 2729 [1902]. L. Knorr und Smiles, Notiz über das β-Methylmorphimethin, Ebenda 3009. L. Knorr und Hawthorne, Ueber ein viertes Methylmorphimethin. Ebenda 3010. E. Vahlen, Ueber Morphigenin und Epiosin. Ebenda 3044. Pschorr, Jäckel und Fecht, Ueber die Konstitution des Apomorphins. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 4377 [1902]. Pschorr, Ueber die Synthese des Acetylmethylmorpholchinons. Ebenda 4412. Knorr und Brownsdon, Alkoholbasen aus Aethylendiamin und über das Aethylenbismorpholin. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 4470 [1902]. Ueber das Morpholylhydrazin. Ebenda 4474. E. Vongerichten und Müller, Ueber Apokodein und Piperidokodid. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 1590 [1903]. P. Bergell und R. Pschorr, Ueber die physiologische Wirkung einiger Phenanthrenderivate. Zeitschr. physiol. Chem. **38**, 16 [1903]. F. Ach und L. Knorr, Ueber Oxydationsprodukte des Kodeins. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 3067 [1903]. L. Knorr, Zur Kenntnis des Morphins. IV. Mitteilung. Ueberführung des Kodeins in Thebenin, Morphothebain und Methylthebaol. Ebenda 3074.

[1]) Unterwirft man Morphin der Zinkstaubdestillation, so entsteht neben Phenanthren eine Base, die neuerdings wieder von Vongerichten in den Kreis der Untersuchung gezogen und *Morphidin* genannt worden ist. Man ver-

Das Methylmorphinjodmethylat (Kodeinjodmethylat) lässt sich leicht schon durch Kochen mit Natronlauge in eine tertiäre Base verwandeln, welche von Hesse *Methylmorphimethin* genannt wurde.

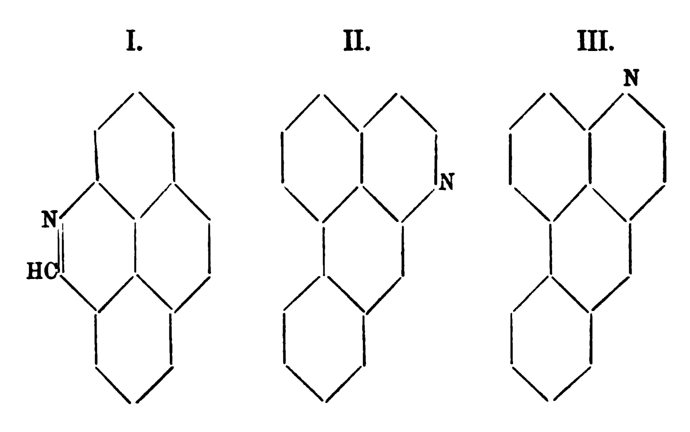
$$C_{17}H_{17}O(OH)(OCH_3) \equiv N{<}{}^{CH_3}_{OH}$$

$$= H_2O + C_{17}H_{16}O(OH)(OCH_3) = N \, . \, CH_3.$$

---

gleiche Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 767, 1162 [1902]. Es hat sich bei dieser erneuten Untersuchung ergeben, dass das bisher für einheitlich gehaltene Produkt Morphidin aus zwei verschiedenen Basen besteht. Die Untersuchung derselben ist noch nicht weit vorgeschritten. Sie verdient Interesse, weil die Bildung des Morphidins aus Morphin die Frage berührt, ob das Morphin wirklich ein Oxazin ist oder, wie Vongerichten früher annahm, ein mit Phenanthren in Beziehung stehender Chinolin- oder Isochinolinkörper. Es besteht Aussicht, dass die Bestandteile des Morphidins mit Hilfe der von Fritsch ausgearbeiteten Methoden synthetisch erhalten werden (Ann. d. Chem. **329**, 65 [1903]).

Die beiden Komponenten, aus denen das Morphidin zu bestehen scheint, zeigen, abgesehen von dem Verhalten ihrer Jodmethylate gegen Natronlauge fast völlig gleiche Eigenschaften. Beide Basen sind tertiärer Natur, beständig gegen Oxydationsmittel wie Chromsäure in Eisessig und werden durch Zinn und Salzsäure leicht in sekundäre Basen übergeführt; dagegen liefert die eine, nur in geringer Menge vorhandene Base ein Jodmethylat, das völlige Uebereinstimmung zeigt mit dem Verhalten der Jodmethylate des Akridins, der Phenanthridine und des Thebenidins (vergleiche den Abschnitt über Thebain), während das Jodmethylat der anderen Base mehr die Eigenschaften gewisser Isochinoline und auch des Anthrachinolins zeigt, dessen Jodmethylat nach Gräbe ebenfalls kein wasserunlösliches Hydroxyd liefert. Die Molekulargrösse beider Basen differiert kaum wesentlich, und es ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, dass sie mit Phenanthren in allernächster Beziehung stehen. Während in der einen Base des Morphidins ein Homologes des Thebenidins (I) vorzuliegen scheint, dürfte die Konstitution der anderen Base einem der Schema II oder III entsprechen.



L. Knorr hat in den letzten Jahren seine Studien fortgesetzt über das

Methylmorphimethin.

Es ist von Interesse, dass zufolge der neueren Forschungen von L. Knorr sowie von Schryver und Lees das Methylmorphimethin nunmehr in vier verschiedenen Isomeren bekannt geworden ist, die als α-, β-, γ- und δ-Verbindung unterschieden werden.

Das α-*Methylmorphimethin* ist von Hesse und Grimaux durch Kochen des Kodeinjodmethylates mit Natronlauge erhalten worden.

Das β-*Methylmorphimethin* konnte Knorr[1]) durch Umlagerung aus der α-Verbindung gewinnen. Diese Umlagerung findet schon statt beim Kochen der α-Verbindung mit Essigsäureanhydrid oder mit Wasser, sowie beim längeren Erhitzen derselben mit 50 %igem Alkohol auf 120°. Zur Darstellung des β-Isomeren wird die α-Verbindung zweckmässig in weingeistiger Lösung durch Alkalihydroxyde umgelagert[2]).

Ein drittes Isomeres haben Schryver und Lees[3]) aus dem von ihnen entdeckten Isokodein (man vergleiche die späteren Ausführungen) durch Kochen des Isokodeinjodmethylates mit Natronlauge erhalten.

Dieses γ-*Methylmorphimethin* lässt sich, wie Knorr und Hawthorne[4]) gefunden haben, durch Erwärmen mit einer weingeistigen Kaliumhydroxydlösung in ein viertes Isomeres, das δ-*Methylmorphimethin* umlagern. Die Umwandlung ist also ganz analog derjenigen der α- in die β-Verbindung.

Um den Vergleich der vier isomeren Methylmorphimethine zu erleichtern, hat Knorr (Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35,** 3012) die Eigenschaften der Basen mit einigen ihrer Derivate in einer Tabelle zusammengestellt, die wir wiedergeben.

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27,** 1144 [1894].
[2]) Knorr und Smiles, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35,** 3009 [1902].
[3]) Journ. chem. Soc., Transactions **79,** I.
[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35,** 3010 [1902].

	α-	β-	γ-	δ- Methylmorphimethin
Kristallform und Schmelzpunkt	Nadeln vom Schmelzpunkt 118—119°	Prismen (aus Alkohol) Schmelzpunkt 134—135°	Tafeln (aus Methylalkohol). Schmelzpunkt 166—167°	Prismen (aus Aether). Schmelzpunkt 111—113°
Spezifische Drehung	in 99proz. Alkohol $[\alpha]_D^{17} = -212^0$ (c = 2,18)	in 99proz. Alkohol $[\alpha]_D^{17} = +438^0$ (c = 1,0)	in Chloroform $[\alpha]_D^{20} = +64{,}6^0$ (c = 3,094)	in absol. Methylalkohol $[\alpha]_D^{15} = +256{,}6^0$ (c = 1,248)
Farbe der Lösung in konzentrierter Schwefelsäure	kirschrot	violett	rotviolett (ähnlich α)	weinrot (ähnlich β)
Verändert sich bei vorsichtigem Vermischen mit Wasser unter Abkühlung in	blaurot, blau, dann kirschrot	blau, dann smaragdgrün	blauviolett, dann violettrot	blauviolett, blau, dann blaugrün
Benzoat: Kristallform und Schmelzpunkt	Prismen. Schmelzpunkt 188°	Blättchen. Schmelzpunkt 157°	Prismen. Schmelzpunkt 99 bis 103°. Leicht löslich in Wasser	Nadeln. Schmelzpunkt 98 bis 108°. Schwer löslich in Wasser
Spezifische Drehung der Benzoate	$[\alpha]_D^{16} = -112{,}8^0$ in Wasser (c = 1,0)	$[\alpha]_D^{17} = +254^0$ in Wasser (c = 1,0)	$[\alpha]_D^{15} = +41{,}3^0$ in 99proz. Alkohol (c = 0,8685)	$[\alpha]^{15} = +181{,}1^0$ in 99proz. Alkohol (c = 0,6815)
Jodmethylat: Kristallform und Schmelzpunkt	Schmelzpunkt 245°. Scheidet sich aus heissem Wasser ölig ab; erstarrt zu sternförmig gruppierten Blättchen	Schmelzpunkt gegen 300°. Scheidet sich aus Wasser sofort kristallinisch in flachen Prismen ab, die makroskopisch als Blättchen oder Nadeln erscheinen	Schmelzpunkt 265°. Moosartig aggregierte Nädelchen	Schmelzpunkt 282°. Rechteckige Blättchen
Spezifische Drehung der Jodmethylate	$[\alpha]_D^{17} = -12{,}7^0$ in Wasser (c = 1,0)	$[\alpha]_D^{17} = +233^0$ in 90proz. Alkohol (c = 0,6)	$[\alpha]_D^{17} = +34{,}7^0$ in Wasser (c = 1,56)	$[\alpha]_D^{15} = +151^0$ in absol. Methylalkohol (c = 1,008)

Die stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins.

Wie bereits erwähnt, ist die Spaltung des Morphins und seiner Derivate bis jetzt in zweierlei Art gelungen: einmal durch Einwirkung von Salzsäure oder Essigsäureanhydrid auf die Methylhydroxyde des Morphins und Kodeins oder auf Methylmorphimethin, zweitens durch Zerlegung von Ammoniumbasen der Morphingruppe unter Anwendung von Hitze oder durch Alkalien. Die stickstofffreien Produkte der Spaltung sind in beiden Fällen Derivate des Phenanthrens.

Die Stammsubstanz der ersten Gruppe von Spaltungsprodukten ist ein Dioxyphenanthren von der Zusammensetzung $C_{14}H_8(OH)_2$, für welches Vongerichten den Namen **Morphol** eingeführt hat.

Das der zweiten Gruppe von stickstofffreien Spaltungskörpern zu Grunde liegende Phenol unterscheidet sich von dem Morphol durch einen Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen. Es hat den Namen **Morphenol** [1]) erhalten.

Die Untersuchung dieser beiden wichtigen Spaltungsprodukte ist nunmehr, dank der analytischen Forschungen von Vongerichten und der synthetischen von R. Pschorr, als abgeschlossen zu betrachten.

Das Morphol ist mit aller Sicherheit als 3,4-Dioxyphenanthren charakterisiert.

E. Vongerichten hat ursprünglich das Morphol als 1,2-Dioxyphenanthren aufgefasst und für das Morphenol die Formeln vorgeschlagen:

CH
C
OH
O
oder
C
CH
O
OH

Die Tatsachen, aus denen diese Formeln gefolgert werden

[1]) Ein verhältnismässig einfacher Weg zur Darstellung des Morphenols ist durch Einwirkung von alkoholischem Kalihydrat auf Methylmorphimethinjodmethylat bei 160° gegeben. Man vergleiche Vongerichten, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 34, 2722 [1901].

konnten, waren: Reduzierbarkeit des Morphenols durch Zinkstaub zu Phenanthren, Ueberführung des Morphenols in Morphol durch Natrium, Oxydirbarkeit des Morphols und seiner Derivate zu Abkömmlingen des Phenanthrenchinons, die Eigenschaft des Morpholchinons, gleich dem nahe verwandten Alizarin im Gegensatz zu seinem Mono-Methyläther als polygenetischer Farbstoff auf die gebeizte Faser aufzuziehen, Bildung von Protokatechusäure beim Schmelzen von Morphin mit Aetzkali und zuletzt die Oxydierbarkeit des Methylmorpholchinons und des Morpholchinons zu Phthalsäure.

Obwohl nun obige Formeln den genannten Tatsachen entsprechen, sind sie doch alsbald unhaltbar geworden; 1. weil nur die Oxydation von Morpholderivaten, nicht aber die von Morphenolderivaten Phthalsäure ergibt, und 2. weil es Vongerichten[1]) jetzt gelungen ist, das Acetylmorphenol mit Chromsäure in Eisessiglösung zu einem Chinon zu oxydieren, das mit Orthodiaminen Phenazine liefert mit den Eigenschaften der vom Phenanthrazin sich ableitenden Phenazine des Thebaol- und Morpholchinons. Damit ist der Beweis erbracht, dass das ringförmig gebundene Sauerstoffatom im Morphenol bei der Oxydation des Körpers unverändert bleibt, der sauerstoffhaltige Ring wird nicht gesprengt, während die mittelständigen CH-Gruppen im Phenanthrenkern des Morphenols zu einer Orthodiketongruppe oxydiert werden. Es kann daher der ringförmig gebundene Sauerstoff in keiner Weise an die mittelständigen Kohlenstoffatome im Morphenol gebunden sein. Für diese Körper blieb jetzt nur eine einzige Möglichkeit der Formulierung übrig:

O
OH
Morphenol

OH
OH
Morphol

Die Bildung des Chinons aus Morphenol geschieht dann in analoger Weise wie die des Morpholchinons aus Morphol und die des Phenanthrenchinons aus Phenanthren.

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 33, 352 [1900].

Die so abgeleiteten Formeln wurden von Pschorr auf synthetischem Wege bestätigt.

Synthese von Dimethylmorphol.

Dieselbe wurde von Pschorr in weiterer Verfolgung seiner Synthese von Phenanthrenderivaten gemeinschaftlich mit Sumuleanu [1]) durchgeführt. Als Ausgangsmaterialien dienten vizinaler o-Nitrovanillinmethyläther und phenylessigsaures Natrium, welche nach der Perkinschen Reaktion zu *(α)-Phenyl-2-Nitro-3,4-Dimethoxyzimtsäure* kondensiert werden. Die Diazoverbindung der entsprechenden Aminosäure verliert in schwefelsaurer Lösung Stickstoff und Wasser unter Bildung von *3,4-Dimethoxyphenanthren-9-karbonsäure*, welche dann bei der Destillation in Kohlensäure und Dimethoxyphenanthren zerfällt.

CHO; CH_3O; NO_2; OCH_3 + $CH_2 . COOH$ ⟶

CH; C . COOH; CH_3O; NO_2; OCH_3 ⟶

CH; C . COOH; CH_3O; NN OH; H; OCH_3 ⟶

CH_3O; COOH; OCH_3 ⟶ CH_3O; OCH_3

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 33, 1811 [1900].

Der Beweis für die Stellung der beiden Methoxylgruppen in 3 und 4 ist durch die Synthese gegeben, da unter den eingehaltenen Reaktionsbedingungen eine intramolekulare Umlagerung als ausgeschlossen gelten muss.

Dieses synthetische 3-4-Dimethoxyphenanthren erwies sich als identisch mit dem durch Vongerichten[1]) aus Methylmorphol dargestellten Dimethylmorphol.

Von besonderer Wichtigkeit für die Konstitutionsfrage des Morphins war es, zu entscheiden, welches der beiden Hydroxyle des Morphols dem Phenolhydroxyl des Morphins entsprach. Um daher zu ermitteln, welche Stellung der Methoxylgruppe im Acetylmethylmorphol, dem Abbauprodukt der Kodeins, zukommt, stellten Pschorr und Sumuleanu zunächst auch das in 3 acetylierte und in 4 methylierte 3,4-Dioxyphenanthren synthetisch dar. Dasselbe ergab sich durch die analogen Reaktionen, wie sie beim Dimethylmorphol erörtert wurden, nur dass an Stelle des Nitrovanillinmethyläthers das vizinale o-Nitrovanillin zum Aufbau verwendet wurde.

CHO; HO·; ·NO_2; OCH_3 + CH_2 . COOH ⟶

CH; C . COOH; HO·; ·NO_2; OCH_3 ⟶ HO·; OCH_3

Das synthetische *3-Oxy-4-methoxyphenanthren* unterscheidet sich ganz erheblich vom Methylmorphol Vongerichtens, so dass schon hieraus gefolgert werden konnte, dass dem Spaltungsprodukt des α-Methylmorphimethins aus Kodein nur die Formel eines 3-Methoxy-4-oxyphenanthrens zukomme.

Diese Schlussfolgerung wurde direkt bewiesen durch die

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 33, 1824 [1900].

Synthese des Acetyl-methyl-morpholchinons.

Die von Pschorr und Vogtherr[1]) durchgeführte Synthese des Acetyl-methyl-morpholchinons (3-Methoxy-4-acetoxy-phenanthrenchinons) besteht in folgendem.

Vizinales o-Nitroisovanillin wird nach der Perkinschen Reaktion mit Phenylessigsäure kondensiert, wobei die *(α)-Phenyl-2-nitro-3-acetoxy-4-methoxy-Zimtsäure* resultiert. Diese wird reduziert, das Reduktionsprodukt diazotiert und die Diazoverbindung unter geeigneten Bedingungen erhitzt. Es entsteht unter Stickstoffentwicklung die *3-Methoxy-4-oxy-phenanthren-9-Karbonsäure*, welche acetyliert und durch Oxydation mit Chromsäure in 3-Methoxy-4-acetoxy-phenanthrenchinon (Acetyl-methyl-morpholchinon) übergeführt wird.

CHO, $H_3C \cdot O$, NO_2, OH + CH_2—COOH ⟶

(v) o-Nitroisovanillin

CH, C·COOH, $H_3C \cdot O$, NO_2, O.$COCH_3$ ⟶ CH, C·COOH, $H_3C \cdot O$, NNOH, OH ⟶

COOH, $H_3C \cdot O$, OH ⟶ CO, CO, $H_3C \cdot O$—, O.$COCH_3$

Acetylmethylmorpholchinon

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, 4412 [1902].

Das auf diese Weise synthetisch gewonnene Produkt zeigte sich identisch mit dem von Vongerichten[1]) aus Morphin erhaltenen Acetyl-methyl-morpholchinon.

Oxydationsprodukte des Kodeins.

Das Morphin ist als Phenol gegen Oxydationsmittel sehr empfindlich und liefert Oxydationsprodukte, die zu weiteren Untersuchungen wenig geeignet sind. Günstiger liegen die Verhältnisse bei dem Methyläther des Morphins, dem Kodein. Fritz Ach und Ludwig Knorr[2]) haben die Oxydationsprodukte desselben einem genauen Studium unterzogen. Sie konnten unter verschiedenen Bedingungen aus dem Kodein hauptsächlich zwei Oxydationsprodukte darstellen, die sie mit den Namen *Oxykodein* und *Kodeinon* belegt haben.

1. Das **Oxykodein** entsteht als Hauptprodukt der Oxydation, wenn man Kodein bei einer 5 bis 10° nicht übersteigenden Temperatur durch Chromsäure in schwefelsaurer Lösung oxydiert. Es besitzt die Formel $C_{18}H_{21}NO_4$, bildet sich also aus dem Kodein nach der Gleichung:

$$C_{18}H_{21}NO_3 + O = C_{18}H_{21}NO_4.$$

Das Oxykodein unterscheidet sich vom Kodein durch den höheren Schmelzpunkt (207 bis 208°) und durch eine sehr charakteristische Reaktion (Rotfärbung) beim Auflösen in konzentrierter Schwefelsäure. Durch Kochen mit Essigsäureanhydrid wird die Base in ein Diacetylderivat übergeführt, wodurch die Anwesenheit von zwei Alkoholgruppen im Oxykodein erwiesen ist.

2. Das **Kodeinon** bildet sich bei der Oxydation des Kodeins mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung oder mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung, wenn man die Oxydation ohne Kühlung sich abspielen lässt. Die Verbindung (Schmelzpunkt 185 bis 186°) hat die empirische Formel $C_{18}H_{19}NO_3$, entsteht also aus dem Kodein nach der Gleichung:

$$C_{18}H_{21}NO_3 + O = C_{18}H_{19}NO_3 + H_2O.$$

Das Kodeinon steht zum Kodein im Verhältnis von Keton zu Alkohol. Es liefert mit Hydroxylamin ein Oxim und lässt sich durch Reduktion in Kodein zurückverwandeln.

Es sei auch noch erwähnt, dass aus dem *Nitrokodein* durch

[1]) Ebenda **31**, 52 [1898].

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 3067 [1903].



weitere Behandlung mit Salpetersäure eine gut kristallisierende Nitrosäure erhalten werden konnte, deren Analyse auf die Formel $C_{16}H_{18}N_2O_9$ hinweist. Ihre Untersuchung ist noch nicht abgeschlossen.

Ueberführung des Kodeins in Thebenin, Morphothebain und Methylthebaol. Konstitution des Morphins[1]).

M. Freund hat, wie wir früher erörtert haben, dargetan, dass Morphin und Thebain in naher Beziehung zueinander stehen entsprechend den Formeln:

$$\text{I.}\qquad \begin{array}{l} HO \diagdown \\ \qquad\quad > C_{14}H_{10} < \\ HO \diagup \end{array} \begin{array}{l} O - CH_2 \\ \quad\;\;\; | \\ N - CH_2 \\ \cdot \\ CH_3 \end{array} \qquad\qquad \text{II.}\qquad \begin{array}{l} CH_3O \diagdown \\ \qquad\quad > C_{14}H_8 < \\ CH_3O \diagup \end{array} \begin{array}{l} O - CH_2 \\ \quad\;\;\; | \\ N - CH_2 \\ \cdot \\ CH_3 \end{array}$$

Morphin Thebain

Die Unterschiede, die sich beim Abbau beider Alkaloide ergeben haben, nämlich die auffälligen Tatsachen, dass Thebain sich direkt spalten lässt, unter Bildung eines Trioxyphenanthrenderivates, während das Kodein nicht direkt, sondern erst nach vorheriger Umwandlung in das Methylmorphimethin das stickstofffreie Spaltungsprodukt in Form eines Dioxyphenanthrenderivates liefert, erklären sich nach Freund[2]) daraus, dass Morphin resp. Kodein von einem tetrahydrierten, Thebain aber von einem dihydrierten Phenanthren herzuleiten sind.

Mit Rücksicht auf die nahen Beziehungen zwischen Morphin und Thebain hat Freund sich auch bemüht, die Brücke zwischen beiden Alkaloiden zu schlagen. Er versuchte durch Reduktion des Thebains (Addition von zwei Wasserstoffatomen) zu einem Morphinderivat (Dimethylester des Morphins) zu gelangen. Durch Einwirkung von Natrium und Alkohol auf Thebain erhielt er allerdings ein um zwei Wasserstoffatome reicheres Produkt — *Dihydrothebain*[3]) genannt, das aber nicht den Dimethylester des Morphins darstellt. Er konnte also das eigentliche Ziel seines Versuches nicht erreichen.

Nunmehr ist es Knorr[4]) gelungen, mit Hilfe des im

---

[1]) Man vergleiche L. Knorr, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 3074 [1903].
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 1373 [1897].
[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 175 [1899].
[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 3074 [1903].

vorstehenden beschriebenen Kodeinons die längst gesuchte Brücke zwischen Morphin und Thebain zu schlagen. Demzufolge lassen sich jetzt die beim Abbau des Thebains durch Freund und bei der Synthese des Methylthebaols durch Pschorr (vergl. S. 101) gewonnenen Ergebnisse auch für das Morphin und Kodein verwerten, wodurch sich neue, wichtige Gesichtspunkte für die Konstitutionsfrage dieser Alkaloide ergeben.

Ganz ähnlich dem Thebain lässt sich das Kodeinon schon durch mehrstündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid direkt in Hydramin und Phenanthrenderivat spalten:

$$\underset{\text{Thebain.}}{C_{17}H_{15}NO\left\{\begin{matrix}OCH_3\\OCH_3\end{matrix}\right.} = \begin{matrix}CH_2-OH\\|\\CH_2-NH\\\cdot\\CH_3\end{matrix} + \text{[Phenanthrenformel: } H_3C.O-,\ HO-,\ H_3C.O-\text{]}$$

$$\underset{\text{Kodeinon.}}{C_{17}H_{16}NO\left\{\begin{matrix}:O\\.\,OCH_3\end{matrix}\right.} = \begin{matrix}CH_2-OH\\|\\CH_2-NH\\\cdot\\CH_3\end{matrix} + \text{[Phenanthrenformel: } H_3C.O-,\ HO-,\ HO-\text{]}$$

Die Spaltungsstücke des Kodeinons sind *Aethanolmethylamin* und ein *Methoxydioxyphenanthren*, das zunächst in Form seines Diacetylderivates erhalten wird und ein Abkömmling des gleichen Trioxyphenanthrens ist, von dem sich auch das Thebain herleitet, denn durch Austausch der Acethylreste gegen Methyl konnte daraus das von Pschorr synthetisierte Methylthebaol

[Phenanthrenformel mit $CH_3.O$, CH_3O, OCH_3]

erhalten werden.

In Uebereinstimmung mit dieser Entdeckung stehen die weiterhin gefundenen Tatsachen, dass das Kodeinon beim kurzen Kochen mit verdünnter Salzsäure *Thebenin* und beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure *Morphothebain* ganz in gleicher Weise liefert wie das Thebain selbst.

Dadurch ist der Beweis erbracht, dass der ganze Unterschied von Kodeinon und Thebain nur darin besteht, dass die Gruppe CO . CH im Kodeinon gegen den Komplex $C(OCH_3):C$ im Thebain vertauscht ist, mit anderen Worten, dass das Thebain der Methyläther der Enolform des Kodeinons ist.

L. Knorr[1]) zieht daraus und unter Berücksichtigung des von anderer Seite beigebrachten experimentellen Materials folgende wichtige Schlussfolgerungen für die

Konstitution des Morphins.

1. Das Morphin ist ein Abkömmling des 3,4,6-Trioxyphenanthrens.

2. Der Sauerstoff in Stellung 4 ist dem Morphin als indifferenter „Brückensauerstoff" eingefügt.

3. Das Hydroxyl in Stellung 3 ist das Phenolhydroxyl, und

4. das Hydroxyl in 6 ist das alkoholische Hydroxyl des Morphins.

Diese Schlussfolgerungen lassen sich mit vollkommener Sicherheit aus der Bildung des von Pschorr durch die Synthese aufgeklärten Acetylthebaols[2]) (I) bei der Spaltung des Thebains, der Bildung von Diacetylmethyltrioxyphenanthren (II) bei der analogen Spaltung des Kodeinons und der Methylmorpholbildung (III) bei der Zerlegung des Methokodeins ziehen.

I.

$CH_3.O$ $CH_3.CO.O$ $O.CH_3$

Acetyl-thebaol.

II.

$CH_3CO.O$ $CH_3CO.O$ $O.CH_3$

Methyl-diacetyl-trioxyphenanthren.

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 3077 [1903].

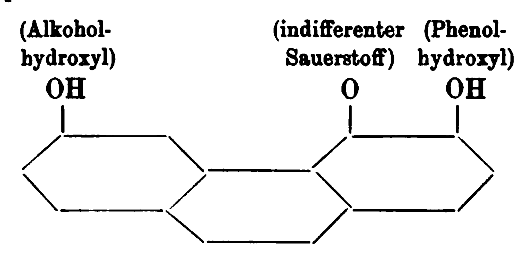
[2]) Man vergleiche S. 101.

III.

$CH_3CO.O$ OCH_3

Acetyl-methyl-morphol.

Die Stellung der drei Morphinsauerstoffatome verschiedener Funktion entspricht also dem Schema:



Damit ist gleichzeitig bewiesen, dass

5. bei der Morpholbildung das Alkoholhydroxyl und nicht der indifferente Sauerstoff abgestossen wird, ferner, dass

6. das (6)-Methoxyl des Thebains es ist, welches bei der Thebeninbildung die auffällige Verseifung zum Phenolhydroxyl erfährt.

7. Bei den Essigsäureanhydridspaltungen des Thebains und Kodeinons resultieren vier Hydroxyle, drei in den Trioxyphenanthrenderivaten und eines im Hydramin.

Eine ungezwungene Erklärung dafür bildet die Annahme, dass der Hydraminrest durch den „indifferenten" Sauerstoff an den Phenanthrenkern geknüpft ist, und dass aus diesem „Brückensauerstoff" bei der Spaltung zwei Hydroxyle hervorgehen.

Macht man diese Annahme, so würde jetzt nur noch die Frage nach der Stellung des Stickstoffatoms im Phenanthrenkern und die damit eng verknüpfte Frage nach den Anlagerungsstellen der additionellen Wasserstoffatome zu entscheiden sein.

8. Es liegt am nächsten, anzunehmen, dass der Stickstoff im Morphin an der Stelle 5 dem Phenanthrenkern eingefügt ist.

Das Morphin würde nach dieser Auffassung von dem 4,5(meso) [1])-Morpholin des Phenanthrens:

---

[1]) Für die Stellung 4,5 im Phenanthrenkern bringt Knorr die Bezeichnung meso-Stellung in Vorschlag. Man vergleiche Ber. d. deutsch. chem. Ges. 36, 3078 [1903].

abzuleiten sein.

9. Das Morphin leitet sich von einem Tetrahydrophenanthren ab. Es folgt aus einer Reihe von Tatsachen, dass die vier additionellen Wasserstoffatome dem Benzolkern III angehören.

Es weisen also eine Reihe von Tatsachen auf die meso-Morpholinformel

für das Morphin hin.

Diese Formel steht jedoch mit einigen Tatsachen nicht in Uebereinstimmung. Insbesondere lässt sich die Existenz der vier optisch-aktiven Methylmorphimethine, welche zur Annahme von zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen in diesen Basen zwingt, nicht in einfacher Weise mit Hilfe jener Morphinformel erklären.

Auch die von Pschorr vor kurzem vorgeschlagene „Pyridin"-formel für das Morphin (man vergl. S. 99) steht mit einer Reihe von Tatsachen, wie zum Beispiel mit der Abspaltung der Hydramine und der Bildung von Pyren aus Thebenol und Thebenin in Widerspruch.

Das letzte Wort über die Konstitution des Morphins kann also noch immer nicht gesprochen werden.

Die Morpholine.

Neue Darstellungsmethoden des Morpholins.

Als Morpholin hat bekanntlich L. Knorr das von ihm entdeckte Anhydrisierungsprodukt des Diäthanolamins, die Base von der Formel

$$\begin{array}{ccc} & O & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array}$$

bezeichnet [1]). Diese Verbindung, welche wegen ihrer Beziehungen zu den Opiumalkaloiden ein weitgehendes Interesse beansprucht, ist auf dem Wege, welcher zu ihrer Entdeckung führte, wegen der Kostbarkeit des Ausgangsmaterials nur sehr schwer zugänglich. Denn zur Darstellung des Diäthanolamins, das durch Erhitzen mit Schwefelsäure unter Wasserabspaltung in Morpholin übergeht,

$$HN{<}\begin{matrix}CH_2-CH_2-OH\\CH_2-CH_2-OH\end{matrix} \longrightarrow HN{<}\begin{matrix}CH_2-CH_2\\CH_2-CH_2\end{matrix}{>}O$$

liess Knorr Aethylenoxyd auf Ammoniak einwirken. Dabei bilden sich die primäre, sekundäre und tertiäre Alkoholbase nebeneinander, so dass von dem schon an und für sich sehr kostspieligen Aethylenoxyd ein erheblicher Teil zur Bildung von Nebenprodukten verbraucht wird.

Man hat deshalb in den letzten Jahren nach einem leichter gangbaren Wege gesucht, um zum Morpholin zu gelangen.

W. Marckwald und M. Chain haben eine sehr bequeme Morpholinsynthese durchgeführt [2]). Sie brachten p-Toluolsulfamid mit Alkali und Bromäthyl-β-naphtyläther zur Reaktion. Dabei bildet sich glatt die *p-Toluolsulfoverbindung des Diäthanolamin-di-β-naphtyläthers:*

$$\underset{\text{p-Toluolsulfamid}}{CH_3 . C_6H_4 . SO_2 . N{<}\begin{matrix}H\\H\end{matrix}} + \underset{\text{Bromäthyl-β-naphtyläther}}{2 Br . CH_2 . CH_2 . O . C_{10}H_7} + 2 KOH =$$

$$\underset{\text{p-Toluolsulfo-di-β-naphtoxy-äthylamid}}{CH_3 . C_6H_4 . SO_2 . N(CH_2 . CH_2 . O . C_{10}H_7)_2} + 2 KBr + 2 H_2O$$

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, 2084; **30**, 909, 915; Ann. d. Chem. **301**, 1. D.R.P. 95854 (1897).

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 1137 [1901]; D.R.P. 119785 und 120047 [1900].



und diese wird durch Mineralsäuren quantitativ in Toluol, Schwefelsäure, β-Naphtol und Morpholin gespalten.

Der *Bromäthyl-β-naphtyläther* kann leicht rein dargestellt werden. Er entsteht nach Kölle [1]) durch Einwirkung von Aethylenbromid auf β-Naphtolnatrium neben dem Di-β-Naphtylglykoläther. Wenn man auf 1 Mol. dès Naphtolsalzes 2 Mol. Aethylenbromid in Anwendung bringt, so gewinnt man den Bromäthylnaphtyläther in einer Ausbeute bis zu 80 % der Theorie.

Eine weitere einfache Morpholinsynthese hat Julius Sand [2]) durchgeführt.

Nach Sand wird das Morpholin aus Aethylen mittels der Quecksilberäthyläthersalze erhalten. Sand und Hofmann [3]) haben die Einwirkung von Aethylen auf Merkurisalze eingehend studiert. Sie erhielten dabei zwei Reihen von Salzen, die sie als Aethanolsalze: $CH_2(OH) . CH_2 . Hg . R$ und Aetherquecksilbersalze: $R . Hg . CH_2 . CH_2 . O . CH_2 . CH_2 . Hg . R$ unterschieden.

Das sehr leicht zugängliche Quecksilberätherjodid

$$J . Hg . CH_2 . CH_2 . O . CH_2 . CH_2 . Hg . J$$

liefert nun mit Jod in fast quantitativer Ausbeute einen *Dijodäthyläther*, für den die Formel

$$J . CH_2 . CH_2 . O . CH_2 . CH_2 . J$$

aufgestellt wurde [4]).

Von dieser Jodverbindung aus konnte Sand unter Benützung des Marckwaldschen Benzolsulfamidverfahrens in glatter Weise zum Morpholin gelangen.

Beim Erhitzen von p-Toluolsulfamid mit Dijodäthyläther und alkoholischem Kali erhält man unter Ringschliessung das *p-Toluolsulfomorpholinamid:*

$$\underset{\text{p-Toluolsulfamid}}{CH_3 . C_6H_4 . SO_2 . N\!\!<\!\!\begin{matrix}H\\H\end{matrix}} + \underset{\text{Dijodäthyläther}}{\begin{matrix}J . CH_2 . CH_2\\J . CH_2 . CH_2\end{matrix}\!\!>\!\!O} + 2KOH =$$

$$\underset{\text{p-Toluolsulfomorpholinamid.}}{CH_3 . C_6H_4 . SO_2 . N\!\!<\!\!\begin{matrix}CH_2 . CH_2\\CH_2 . CH_2\end{matrix}\!\!>\!\!O} + 2KJ + 2H_2O$$

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 1953.
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 2906 [1901].
[3]) Ebenda **33**, 1340, 2692 [1900].
[4]) Ebenda **34**, 1391 [1902].

Beim Erhitzen dieses Amides mit Salzsäure entsteht p-Toluolsulfosäure und salzsaures Morpholin.

$$CH_3 . C_6H_4 . SO_2 . N{<}{}^{CH_2 . CH_2}_{CH_2 . CH_2}{>}O + H_2O + HCl =$$

$$CH_3 . C_6H_4 . SO_2 . OH + HCl . HN{<}{}^{CH_2 . CH_2}_{CH_2 . CH_2}{>}O.$$

Einige neue Derivate des Morpholins hat L. Knorr gemeinschaftlich mit Brownsdon[1]), einige Morpholone hat C. A. Bischoff[2]) beschrieben. — Die bis jetzt dargestellten, am Stickstoff substituierten Morpholine und deren Eigenschaften sind aus nachfolgender Zusammenstellung ersichtlich.

Name	Schmelzpunkt	Siedepunkt	Literatur
Morpholin	—	128—130°	Knorr, Ann. d. Chem. 301, 2 [1899]. Marckwald, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 34, 1137 [1901]. Sand, ebenda 2906.
1-Methylmorpholin	—	115—116°	Knorr, Ann. d. Chem. 301, 11.
1-Aethylmorpholin	—	138—139°	l. c. S. 14.
1-Oxäthylmorpholin	—	227°	l. c. S. 9.
1-Phenylmorpholin	53°	270°	Knorr, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 22, 2094 [1889].
1-Nitrosomorpholin	29°	224°	Knorr, Ann. d. Chem. 301, 6.
1-Benzoylmorpholin	74—75°	—	l. c. S. 7.
Morpholinurethan	—	220—221°	l. c. S. 8.
Morpholylharnstoff	—	110—113°	l. c. S. 8.
Morpholylhydrazin	—	168°	Knorr und Brownsdon, Ber. d. d. chem. Ges. 36, 4475 [1903].
Monobenzoyl-morpholylhydrazin	214°	—	l. c. S. 4476.
Benzyliden-morpholylhydrazin	89°	—	l. c. S. 4476.
Morpholyl-semikarpazid	218°	—	l. c. S. 4477.
Methyl-morpholyl-hydrazoniumjodid	170—171°	—	l. c. S. 4477.
Dimorpholyltetrazon	152°	—	l. c. S. 4478.
Aethylenbismorpholin	74°	153—154°	Knorr und Brownsdon, Ber. d. d. chem. Ges. 36, 4472 [1903].

[1]) L. Knorr und Brownsdon, Alkoholbasen aus Aethylendiamin und über Aethylenbismorpholin. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, 4470 [1902]. Ueber das Morpholylhydrazin. Ebenda 4474.

[2]) C. A. Bischoff, Studien über Verkettungen. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 33, 1603 [1900].

Der enge Zusammenhang zwischen Phenanthren und den wichtigen Opiumalkaloiden hat auch in den letzten Jahren die Anregung zur Wiederaufnahme der

Studien in der Phenanthrenreihe

gegeben.

Diese Studien werden gegenwärtig insbesondere von drei Seiten betrieben.

R. Pschorr[1]) und seine Schüler suchen, wie im vorhergehenden bereits wiederholt erwähnt ist, auf rein synthetischem Wege zu neuen Phenanthrenderivaten zu gelangen, während A. Werner sowohl als auch J. Schmidt und deren Schüler durch direkte Bearbeitung des Phenanthrens Abkömmlinge desselben zu erhalten suchen.

Die Synthese von Pschorr, die es ermöglicht, zum Phenanthren und seinen Derivaten ohne Anwendung hoher Temperaturen zu gelangen, haben wir bereits im vorhergehenden an ihren wichtigsten Beispielen erläutert.

Im nachfolgenden sei noch das einfachste Beispiel, an dem diese Synthese zuerst durchgeführt wurde[2]), besprochen.

Analog der schon seit längerer Zeit bekannten Bildung der Phenylzimtsäure[3]) erhält man durch Kondensation von o-Nitrobenzaldehyd mit phenylessigsaurem Natrium bei Gegenwart von Essigsäureanhydrid die α-Phenyl-o-nitrozimtsäure.

$$\begin{array}{c} NO_2 . C_6H_4 . CHO + COOH . CH_2 . C_6H_5 = \\ O_2N . C_6H_4 . \underset{\displaystyle HC_6H_5}{\overset{}{C}} : C . COOH + H_2O \end{array}$$

Die Diazoverbindung der hieraus durch Reduktion gewonnenen α-Phenyl-o-amidozimtsäure spaltet in schwefelsaurer Lösung beim Schütteln mit Kupferpulver Stickstoff und Wasser ab unter Bildung von 10-Phenanthrenkarbonsäure. Durch Destillation geht die Karbonsäure unter Kohlensäureabspaltung in Phenanthren über.

---

[1]) R. Pschorr, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29** [1896], 436; **33** [1900] 162, 176, 1810, 1826, 1829; **34** [1901], 3998; **35** [1902], 4400, 4412.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29** [1896], 496.

[3]) Oglialoro, Jahresber. 1878, 820.

Dieses Verfahren ist zur Gewinnung einer grösseren Anzahl von Phenanthrenderivaten geeignet, denn an Stelle des Nitrobenzaldehyds und der Phenylessigsäure lassen sich, wie aus den bereits angeführten Beispielen ersichtlich ist, deren Substitutionsprodukte verwenden. Man vergleiche die Literaturzusammenstellung auf S. 72.

A. Werner[1]) und seine Schüler haben insbesondere die Bearbeitung der Phenanthrensulfosäuren durchgeführt. Sie sulfurieren Phenanthren unter den verschiedensten Bedingungen mit Schwefelsäure und trennen die entstehenden Gemische der isomeren Phenanthrenmonosulfosäuren und der Disulfosäuren durch die Baryum- und Kaliumsalze. Die reinen Sulfosäuren werden mit Kalihydrat verschmolzen und so die Phenanthrole dargestellt, die zum Teil in die Amidoverbindungen übergeführt werden. Auch kann man von den Sulfosäuren aus zu den Nitrilen, Säureamiden und Karbonsäuren gelangen.

J. Schmidt[2]) und seine Schüler haben die Nitrosubstitutionsprodukte des Phenanthrens und Phenanthrenchinons einem gründlichen Studium unterzogen und aus ihnen nach Ueberführung in Amido- und Diazoverbindungen durch bekannte Methoden weitere Phenanthrenderivate erhalten.

In der folgenden Tabelle sind die durch die Untersuchungen von J. Schmidt und seinen Mitarbeitern nunmehr mit Sicherheit bekannten und genau charakterisierten Nitroderivate des Phenanthrenchinons und die denselben entsprechenden Nitrodiphensäuren zusammengestellt.

---

[1]) A. Werner, Ann. d. Chem. **321**, 248; **322**, 135 [1902]. An dieser Stelle sei auch verwiesen auf die von M. A. Kunz verfasste Monographie: „Untersuchungen über Phenanthren". Berlin. Verlag von Julius Springer. 1902.

[2]) J. Schmidt, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 3253 [1900]; **34** [1901], 1461, 3531; **35**, 3117, 3129; **36** [1903], 2508, 3726, 3730, 3734, 3738, 3745.

Namen	Schmelzpunkte	Namen	Schmelzpunkte
2-Nitrophenanthrenchinon	257—258°	4,5-Dinitrophenanthrenchinon	228°
3-Nitrophenanthrenchinon	279—280° u. Z.	p-Nitrodiphensäure	214—216°
		m-Nitrodiphensäure	268°
4-Nitrophenanthrenchinon	179—180°	o-Nitrodiphensäure	248—250° u. Z.
		p,p-Dinitrodiphensäure	253°
2,7-Dinitrophenanthrenchinon	301—303°	o,o-Dinitrodiphensäure	303° u. Z.

Von diesen Verbindungen ist mit Rücksicht auf die Alkaloidchemie insbesondere beachtenswert das *4,5-Dinitrophenanthrenchinon*[1])

O:C C:O

NO_2 NO_2

Es trägt die beiden Nitrogruppen in derselben Stellung 4,5, in welcher nach der Knorrschen Morphinformel (vergl. S. 87) der Oxazinrest an den Phenanthrenkern angegliedert ist.

Das aus dem 4,5-Dinitrophenanthrenchinon leicht zu erhaltende *4,5-Diamidophenanthrenchinon*[2]) ist ein willkommenes Ausgangsmaterial für Versuche, um in der 4,5-Stellung des Phenanthrenkernes Ringe anzugliedern. Man würde so zu Verbindungen gelangen, welche in naher Beziehung zum Morphin stehen.

Von den sonstigen Phenanthrenverbindungen, welche aus obigen Nitrokörpern erhalten wurden, seien noch hervorgehoben das *2,7-* und *4,5-Dioxyphenanthrenchinon* (I und II)

---

[1]) J. Schmidt und A. Kämpf, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 3745 [1903].

Das 4,5-Dinitrophenanthrenchinon kann nach dem neueren Nomenklaturvorschlag von L. Knorr (man vergl. S. 86 Anm. 1) auch als meso-Dinitrophenanthrenchinon bezeichnet werden.

[2]) J. Schmidt und A. Kämpf, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 3750 [1903].

I.

O:C C:O

HO— —OH

II.

O:C C:O

OH OH

welche Stellungsisomere des im vorhergehenden wiederholt erwähnten *Morpholchinons* (3,4-Dioxyphenanthrenchinons) sind.

Ueber die physiologische Wirkung einiger Phenanthrenderivate.

Für die Wirkung des Morphins hat man bisher nur die stickstoffhaltige Komponente verantwortlich gemacht. P. Bergell[1]) und R. Pschorr zeigen neuerdings, dass auch stickstofffreie Phenanthrenabkömmlinge erhebliche physiologische Wirkungen äussern können.

Der Kohlenwasserstoff *Phenanthren* ist für Kaninchen völlig indifferent, indem er zur Bildung einer ungiftigen Phenanthrenglykuronsäure Anlass gibt. Im Gegensatz zum ungiftigen Phenanthren erzeugen die Oxyphenanthrene — und zwar 2-, 3- und 9-Phenanthrol — ziemlich gleichmässig schwere tetanische Erscheinungen, wenn sie Warmblütern als Natriumverbindungen subkutan beigebracht wurden. Ebenso verhält sich die Phenanthren-9-Karbonsäure, desgleichen die 4-Methoxyphenanthren-9-Karbonsäure und Phenanthren-3-Sulfosäure; dagegen mildert ein mehrfacher Eintritt von Acetyl- und Methoxylgruppen (3-Acetoxy-4,8-dimethoxy-9-Karbonsäure) erheblich die Gift- und Krampfwirkung. Wieder anders ist die Wirkung der Phenanthrenchinonderivate, die an der 3-Sulfosäure studiert wurde; dieselbe erzeugt keine Krampferscheinungen, ist aber in vivo wie in vitro ein ausgesprochener Hämoglobinbildner. Erwähnt sei noch, dass die Verfasser im Gegensatz zu Vahlen[2]) bei der ganzen Gruppe keine narkotische Wirkung beobachten konnten.

Auch die nachfolgenden, von J. Schmidt hergestellten und auf

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. 38, 16 [1903].

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, 3044 [1902]. Arch. exp. Pathol. u. Pharmak. 47, 368 [1902]; 50, 123 [1903]. Zeitschr. physiol. Chem. 39, 95 [1903].

dessen Veranlassung physiologisch untersuchten Phenanthrenderivate zeigen keinerlei morphinähnliche Wirkung: *9-Amidophenanthren*, *3-Amidophenanthren*, *2,7-Diamido-9,10-dioxyphenanthren*, *4,5-Diamido-9,10-dioxyphenanthren.*

Isomorphin und Isokodein[1]).

Schryver und Lees haben gefunden, dass die alkoholische Hydroxylgruppe im Morphin leicht ersetzbar ist durch Halogene. Durch Einwirkung von Phosphortrichlorid auf Morphin erhielten sie *Chlormorphid*, $C_{17}H_{18}O_2NCl$. In analoger Weise gewannen sie *Brommorphid*, $C_{17}H_{18}O_2NBr$, das auch bei Einwirkung von konzentrierter Bromwasserstoffsäure auf Morphin entsteht.

Brommorphid wird durch Wasser zersetzt nach der Gleichung:

$$C_{17}H_{18}O_2NBr + H_2O = C_{17}H_{19}O_3N \,.\, HBr$$

und aus dem Reaktionsprodukt konnten zwei neue, *dem Morphin isomere Basen* isoliert werden, das *Isomorphin* und das *β-Isomorphin*, letzteres allerdings nur in sehr kleiner Menge. Chlormorphin liefert mit Wasser ebenfalls β-Isomorphin neben einer anderen noch nicht näher untersuchten Base.

Chlormorphid, Brommorphid und Isomorphin sind alle ohne narkotische Wirkung.

Isokodeinmethyljodid wurde folgendermassen erhalten; 1. Aus dem Natriumderivat des Isomorphins durch Ueberschuss von Jodmethyl; 2. aus Kodein wurde durch Phosphortribromid *Bromkodein*, $C_{17}H_{17}O \,.\, (OCH_3)NBr$ dargestellt. Daraus entsteht bei Einwirkung von Wasser *Isokodein*, $C_{17}H_{18}O_2(OCH_3)N$, das sich in bekannter Weise in das Jodmethylat überführen lässt.

Das Isokodeinjodmethylat liefert beim Erhitzen mit Natronlauge das *γ-Methylmorphimethin* (siehe S. 75 u. 76).

Schryver und Lees schliessen aus den bei ihren Versuchen erhaltenen Resultaten, dass im Isomorphin dieselben Gruppen wie im Morphin enthalten seien und stellen für Isomorphin eine Formel auf, welche ähnlich ist derjenigen des Morphins von Knorr, auf deren Wiedergabe aber hier verzichtet werden kann.

---

[1]) Schryver und Lees, Proceedings chem. Soc. **16**, 143 [1900]. Journ. chem. Soc. London **77**, 1024 [1900]. Proceedings chem. Soc. **17**, 54 [1901].



Apomorphin und Apokodein.

Die Konstitution des Apomorphins.

Wasserentziehende Mittel, wie Oxalsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Chlorzink wirken in doppelter Weise auf das Morphin ein. Bald führen sie es in verschiedenartige Kondensationsprodukte über (Trimorphin, Tetramorphin etc.), bald entziehen sie ihm ein Molekül Wasser nach folgender Gleichung[1]):

$$\underset{\text{Morphin.}}{C_{17}H_{19}NO_3} = H_2O + \underset{\text{Apomorphin.}}{C_{17}H_{17}NO_2}$$

Das Produkt dieser Reaktion, das Apomorphin, ist mit ganz anderen physiologischen Eigenschaften ausgestattet als das Morphin. Es ist kein Narkotikum mehr, sondern ein sehr energisches Brechmittel.

Es war bisher, wohl hauptsächlich wegen seiner ungünstigen physikalischen Eigenschaften wenig untersucht worden und hat somit auch für die Frage nach der Konstitution des Morphins keine Bedeutung gehabt. Die einzige ältere Angabe über seine Konstitution stammt von Dankwortt[2]), welcher eine Monoacetylverbindung des Apomorphins beschreibt. Auf diese Angabe ist auch die bisherige Annahme zurückzuführen, dass im Apomorphin das eine der beiden Sauerstoffatome in Form eines Hydroxyls, das andere, ähnlich wie im Morphin, ätherartig, beiderseitig an Kohlenstoff gebunden, enthalten sei.

Nunmehr hat R. Pschorr[3]) gemeinschaftlich mit seinen Schülern B. Jaeckel und H. Fecht das Studium des Apomorphins aufgenommen und dessen Konstitution im wesentlichen aufgeklärt.

Zunächst konnten die genannten Autoren im Widerspruch mit Dankwortts Angaben durch Benzoylierung nach Schotten-Baumann und durch Methylierung mit Diazomethan mit Sicherheit zwei Hydroxylgruppen im Apomorphin nachweisen. Da die empirische Formel des Apomorphins: $C_{17}H_{17}NO_2$ ausser Zweifel steht, so ist die Existenz eines „indifferenten" Sauerstoffatoms, wie solches sich im Morphin vorfindet, ausgeschlossen.

---

1) Wright, Ann. Spl. 7, 172. Meyer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 4, 121 [1871].

2) Ann. d. Pharm. 228, 572.

3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, 4377 [1902].

Es lässt sich daher die Formel des Apomorphins zunächst zergliedern in $C_{17}H_{15}(OH)_2N$.

Der Stickstoff im Apomorphin ist tertiärer Natur. Unterwirft man den mittels Diazomethan herzustellenden Dimethyläther des Alkaloides der *Hofmann*schen Abbaumethode durch erschöpfende Methylierung, so entsteht aus dem zunächst gebildeten Jodmethylat durch Erhitzen mit Alkali eine tertiäre Base, welche den gleichen Kohlenstoffgehalt wie die quaternäre Verbindung besitzt. Hieraus ergibt sich, dass der *Stickstoff im Apomorphin in ringförmiger Bindung* vorliegt. Der weitere Abbau über das Jodmethylat der neugebildeten tertiären Base führt zur Spaltung in Trimethylamin und ein stickstofffreies ungesättigtes Phenanthrenderivat, aus welchem durch Oxydation eine Dimethoxyphenanthrenkarbonsäure hervorgeht. Aus der Bildung von Trimethylamin ist zu schliessen, dass eine Methylgruppe bereits am Stickstoff im Apomorphin haftet, die Entstehung der Dimethoxyphenanthrenkarbonsäure weist darauf hin, dass beide Methoxyle, also auch die Hydroxyle des Apomorphins nicht an dem Seitenring, sondern an dem Phenanthrenkern selbst angelagert sind. Dies führt zur Auflösung der Formel in

$$[C_{14}H_8(OH)_2]:[CH_2 . CH_2 . N . CH_3].$$

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen und der Analogie mit den Ringsystemen anderer Opiumalkaloide, besonders demjenigen des Papaverins, ist es nun am wahrscheinlichsten, dass im Apomorphin ein Pyridinring bezw. Chinolin- oder Isochinolinring vorliegt.

Das Apomorphin lässt sich somit nach *Pschorr* als ein Phenanthrenchinolinderivat auffassen, etwa von der Formel:

H_2 N . CH_3 1 2 CH_2 H HO 3 CH_2 4 HO

CH_2 N CH CH H_3C . O H_3C . O CH_3 . O O . CH_3

Apomorphin ähnlich dem Papaverin.

In dieser Formel des Apomorphins kann allerdings die Stellung der Hydroxyle und des Ringsystems nur als vorläufig angenommen und nicht als sicher bewiesen gelten. Doch ist es sehr wahrschein-

lich, dass die beiden Hydroxyle die Stellung 3.4 einnehmen, sowie anderseits, dass die Anlagerung der Kohlenstoffatome des Seitenringes nicht an der Kohlenstoffbrücke des Phenanthrenkernes erfolgt ist.

Der oben erwähnte Abbau des Apomorphins durch erschöpfende Methylierung lässt sich unter Zugrundlegung dieser Formel wie folgt ausdrücken;

I.

J (CH$_3$)$_2$ — N, H$_2$, H, CH$_2$, CH$_2$, $H_3C.O$, $H_3C.O$ — Erhitzen mit KOH →

Dimethylapomorphinjodmethylat.

$H_3C.O$, $H_3C.O$, $CH_2.N<{CH_3 \atop CH_3}$ + H, CH$_2$

Dimethylapomorphimethin.

II.

$H_3C.O$, $H_3C.O$, CH$_2$.N(CH$_3$)$_3$J, CH$_2$ — Erhitzen mit KOH →

Dimethylapomorphimethinjodmethylat

$H_3C.O$, $H_3C.O$, . CH : CH$_2$ + N(CH$_3$)$_3$ + HJ

Trimethylamin.

3,4-Dimethoxy-?-vinyl-phenanthren.

III.

$H_3C.O$ / $H_3C.O$ / $.CH:CH_2$ — Oxydation mit $KMnO_4$ → $H_3C.O$ / $H_3C.O$ / $-COOH$

3,4-Dimethoxy-?-vinyl-phenanthren. 3,4-Dimethoxy-phenanthren-?-karbonsäure.

Wenn man sich nunmehr die Frage vorlegt, welche Beziehungen zwischen dem Morphin und Apomorphin bestehen, so erkennt man, dass die beim Apomorphin erzielten Ergebnisse keineswegs die Oxazinformel für das Morphin, wie sie von Knorr entwickelt worden ist, (vergl. S. 87), stützen, vielmehr kommt man hiebei zu der Ansicht, dass das Morphin, wie das bereits früher von Vongerichten[1]) vermutet worden ist, vielleicht doch als ein mit dem Phenanthrenkern in Beziehung stehendes Chinolin- oder Isochinolinderivat aufzufassen sei. So könnte im Sinne dieser Auffassung nach Pschorr für das Morphin etwa folgende „Pyridin"-Formel in Betracht kommen:

H_2 $N.CH_3$ CH_2 H HO CH_2 CH O H H OH

Eine solche Formel hat viel Bestechendes für sich, sie steht aber, wie bereits erwähnt, mit verschiedenen Tatsachen nicht im Einklang, z. B. mit den Ergebnissen, welche bei der Hofmannschen Abbaumethode des Morphins, der Morphol- und Morphenolspaltung erhalten wurden (man vergl. die Ausführungen auf S. 86).

Es möge nicht unerwähnt bleiben, dass Aussicht vorhanden ist, mit Hilfe der von Fritsch[2]) ausgearbeiteten synthetischen Methoden das Apomorphin aufzubauen.

---

[1]) Ann. d. Chem. **210**, 397 [1881]. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 356 [1900].

[2]) Man vergleiche P. Fritsch, Ann. d. Chem. **329**, 65 [1903].

Mit ähnlichen synthetischen Versuchen wie P. Fritsch beschäftigt sich

Apokodein.

Das Apomorphin enthält, wie eben erörtert wurde, zwei Phenolhydroxylgruppen, während im Morphin nur eine Phenolhydroxylgruppe enthalten ist. Bei der Bildung des Apomorphins tritt daher nicht nur, wie bisher angenommen wurde, eine Abspaltung von Wasser aus Morphin ein, sondern es findet gleichzeitig eine tiefer gehende Reaktion statt, die in der Aufspaltung des Ringes, welcher das indifferente Sauerstoffatom des Morphins enthält, besteht.

Das Apokodein aus Kodein wurde bisher als das völlige Analogon des Apomorphins angesehen. Es müsste daher ebenfalls ein freies Hydroxyl enthalten. Dahin zielende Versuche von E. Vongerichten und Fritz Müller[1]) haben aber ein negatives Resultat ergeben. Als Ausgangsmaterial zur Darstellung des Apokodeins wurde von den genannten Autoren das von E. Vongerichten früher[2]) durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Kodein gewonnene *Chlorokodid* benützt. Aus diesem lässt sich, wie zuerst Göhlich[3]) gezeigt hat, durch Einwirkung alkalischer Agentien Chlorwasserstoff abspalten, und man gelangt zu einer amorphen Base, die sich vom Kodein durch den Mindergehalt der Elemente des Wassers unterscheidet. Sie enthält aber keine freie Hydroxylgruppe, gibt ebensowenig durch Spaltung ihres Jodmethylates ein dem Methylmorphimethin entsprechendes Produkt und ist nicht als das Analogon des Apomorphins zu betrachten. Das bisher als Apokodein bezeichnete Produkt dürfte als ein apomorphinhaltiges Gemenge von Körpern anzusehen sein.

---

auch L. Rügheimer. Man vergleiche Ann. d. Chem. **326**, 261 [1903]. Durch Einwirkung von Benzaldehyd auf Benzoyltetrahydroisochinolin und von Benzylalkohol auf Isochinolin ist es ihm gelungen, die drei theoretisch möglichen Py-Benzylisochinoline zu erhalten; er bezeichnet dieselben, dem Schema I

I. (Isochinolin-Schema: CH (μ), N, CH (α), CH (β))

II. (C—$CH_2 . C_6H_5$, N, CH, CH)

entsprechend, als α-, β- und μ-Benzylisochinolin. Mit Recht hebt Rügheimer (Ann. d. Chem. **326**, 265 [1903]) die Bedeutung des μ-Benzylisochinolins (II) als Stammsubstanz zahlreicher Alkaloide hervor; er kündigt an, dass Versuche zum Aufbau des Papaverins aus μ-Benzylisochinolin im Gange seien.

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 1590 [1903].

[2]) Ann. d. Chem. **210**, 107 [1881].

[3]) Arch. d. Pharm. **231**, 235 [1893].

Thebain.

Sehr wichtige neue Untersuchungen über Thebain sind bereits im vorhergehenden bei der Besprechung von Morphin und Kodein erörtert worden. Man vergl. S. 83. Sie haben ergeben, dass Thebain, das sich von einem dihydrierten Phenanthren herleitet, der Methyläther der Enolform des Kodeinons ist.

Es erübrigt vor allem noch zu berichten über die

Synthese des Thebaols.

M. Freund hat bekanntlich mit dem Thebain ähnliche Spaltungen durchgeführt, wie sie beim Abbau des Morphins und Kodeins beobachtet worden sind. Beim Erhitzen desselben mit Essigsäureanhydrid erhielt er neben einem basischen stickstoffhaltigen Produkt eine stickstofffreie Verbindung, die *Thebaol* genannt wurde. Es gelang Freund[1]), nachzuweisen, dass sich dieselbe vom Phenanthren ableitet, und zwar den Dimethyläther eines Trioxyphenanthrens

$$(CH_3O)_2C_{14}H_7OH$$

darstellt.

Die Stellung der drei Substituenten im Phenanthrenkern vermochte Freund nicht vollständig aufzuklären.

Nunmehr hat Pschorr[2]) in Gemeinschaft mit Seydel und Stöhrer in weiterer Ausführung seiner Synthesen von Phenanthrenderivaten diejenige des Thebaols bezw. des Thebaolmethyläthers durchgeführt und dadurch bewiesen, dass das Thebaol ein 3,6 Dimethoxy-4-oxy-phenanthren von der Formel

$H_3C.O-$

OH

$O.CH_3$

darstellt.

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 2961 [1894]; **28**, 941 [1895]; **30**, 1357 [1897]; **32**, 168 [1899].

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 4400 [1902].

Die vergleichende Untersuchung des Thebaolmethyläthers aus Thebain und des entsprechenden synthetisch dargestellten Körpers wurde von E. Vongerichten[1]) durchgeführt und ergab die völlige Identität beider Präparate.

Die Synthese des Thebaolmethyläthers (bezw. Thebaols) von Pschorr gestaltet sich folgendermassen:

Vizinaler o-Nitrovanillinmethyläther (bezw. (v)-o-Nitrovanillin) bildet, mit p-Methoxyphenylessigsäure kondensiert, ein Derivat der α-Phenyl-o-nitrozimtsäure, welches durch Reduktion in die zugehörige Aminoverbindung übergeht. Erhitzt man die hieraus erhältliche Diazoverbindung unter geeigneten Bedingungen, so entsteht unter Abspaltung von Stickstoff das Derivat einer Phenanthrenkarbonsäure, welche durch Destillation in das entsprechende substituierte Phenanthren bezw. durch Oxydation in ein Phenanthrenchinonderivat übergeführt werden kann:

CHO
$H_3C.O$ NO_2 + $CH_2.COOH$ ⟶
$O.CH_3$ (OH) $O.CH_3$

CH C.COOH
$H_3C.O$ NO_2
$O.CH_3$ (OH) ⟶ $O.CH_3$

CH COOH
$H_3C.O$ NNOH
$O.CH_3$ (OH) ⟶ OCH_3

COOH
$H_3C.O$
$O.CH_3$ (OH)
$O.CH_3$

---

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, 4410 [1902].

Durch diese Synthese ist auch die Stellung der beiden Methoxylgruppen im Thebain bewiesen, so dass die von Freund aufgestellte Oxazinformel desselben sich nunmehr folgendermassen gestalten würde:

Vielleicht aber kommt dem Thebain eine dem Apomorphin ähnliche Konstitution zu, so dass es keinen Oxazin- sondern einen Pyridinring enthält.

Thebenin und Thebenidin.

Thebenin, welches bei Einwirkung verdünnter Salzsäure auf Thebain entsprechend dem Schema:

$$\begin{matrix}CH_3O \\ CH_3O\end{matrix}\!>\!(C_{16}H_{12}O)=N\,.\,CH_3 \longrightarrow$$

$$\begin{matrix}CH_3O \\ HO\end{matrix}\!>\!C_{16}H_{11}O-NH\,.\,CH_3$$

entsteht, wurde von Vongerichten[2]) der Zinkstaubdestillation unterworfen. Während das Morphin hiebei Phenanthren und Morphidin liefert, gibt das Thebenin den Kohlenwasserstoff Pyren und eine Base, $C_{15}H_9N$, *Thebenidin* genannt.

Vergleicht man die Eigenschaften des Thebenidins mit denen des Phenanthridins und der Chrysidine, so findet man die vollkommenste Analogie. Es ist daraus zu schliessen, dass dem Thebenidin eine den genannten Körpern entsprechende Konstitution zukommt. In Anbetracht der Tatsache, dass das Thebenin als wesentlichstes Produkt der Zinkstaubdestillation Pyren liefert und im Hinblick auf die von M. Freund

[1]) Es ist bis jetzt noch unentschieden, wo die beiden additionellen Wasserstoffatome haften.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 34, 767 [1901].

gegebene Formel des Thebenins, bringt Vongerichten für das Thebenidin folgende Formel in Vorschlag:

H_3CO H_2C H_2C H H O OH

Thebenin

N HC

Thebenidin.

VI.

Alkaloide der Puringruppe.

Es sind in dieser Gruppe, zu welcher Kaffein, Theobromin und Theophyllin gehören, die schönen synthetischen Untersuchungen von W. Traube anzuführen.

Synthese des Theobromins, Theophyllins und Kaffeins aus der Cyanessigsäure [1]).

Wie W. Traube gefunden hat, kann man das zu der Xanthingruppe zählende *Guanin* auf einem anderen als dem von E. Fischer [2]) eingeschlagenen Wege durch Synthese bereiten, nämlich von der Cyanessigsäure aus.

Da weiterhin das Guanin sich leicht durch salpetrige Säure in *Xanthin* überführen lässt, so ist damit auch für dieses und für die aus ihm durch Methylierung direkt darstellbaren Alkaloide *Theobromin* und *Kaffein* eine neue Synthese durchgeführt.

Die *Cyanessigsäure* in Gestalt ihres Aethylesters kondensiert sich mit *Guanidin* zum *Cyanacethylguanidin*. Dieses lagert sich, besonders

[1]) Wilhelm Traube, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 33, 1371, 3035 [1900]
[2]) Ebenda 30, 2251 [1897].

schnell in Gegenwart von Alkalien, in *Iminomalonylguanidin* (I) bezw. *2,4-Diamino-6-oxypyrimidin* (II) um:

$$\begin{array}{ccccccc} & NH_2 & & COOC_2H_5 & & & HN\text{———}CO \\ & | & & | & & & |\qquad\quad | \\ HN:C & & + & CH_2 & \longrightarrow & C_2H_6O + HN:C & \qquad CH_2 \longrightarrow \\ & | & & | & & & |\qquad\quad | \\ & NH_2 & & CN & & & NH_2 \qquad CN \end{array}$$

Cyanacetylguanidin.

$$\begin{array}{lccc} \text{I.} & \begin{array}{ccc} & HN\text{———} & CO \\ & | & | \\ HN:C & & CH_2 \\ & | & | \\ & HN\text{———} & C:NH \end{array} & \longrightarrow & \text{II.}\ \begin{array}{ccc} & N\text{===} & C.OH \\ & | & | \\ H_2N.C & & CH \\ & \| & \| \\ & N\text{———} & C.NH_2 \end{array} \end{array}$$

Dieses Produkt gibt mit salpetriger Säure die *Isonitrosoverbindung* III; letztere wird von Schwefelammonium fast quantitativ zum *2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin* (IV) reduziert.

$$\begin{array}{lccc} \text{III.} & \begin{array}{ccc} & N\text{===} & C.OH \\ & | & | \\ H_2N.C & & C:NOH \\ & \| & | \\ & N\text{———} & C:NH \end{array} & \longrightarrow & \begin{array}{ccc} & N\text{===} & C.OH \\ & | & | \\ H_2N.C & & CH.NH_2 \\ & \| & | \\ & HN\text{———} & C:NH \end{array} \longrightarrow \end{array}$$

$$\text{IV.}\ \begin{array}{ccc} & N\text{===} & C.OH \\ & | & | \\ H_2N.C & & C.NH_2 \\ & \| & \| \\ & N\text{———} & C.NH_2 \end{array}$$

Diese sich leicht oxydierende Base gibt durch Kochen mit Ameisensäure, wie andere o-Diamine, die zugehörige Methenylverbindung, das *Guanin* (V).

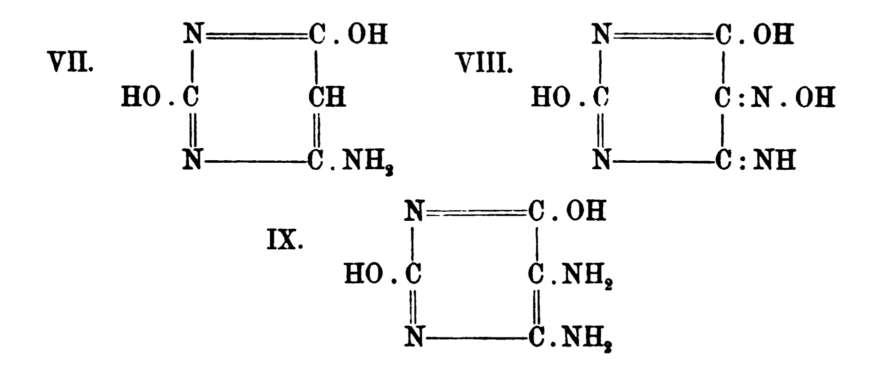
$$\begin{array}{ccc} & N\text{===} & C.OH \\ & | & | \\ H_2N.C & & C.NH_2 \\ & \| & \| \\ & N\text{———} & C.NH_2 \end{array} + CH_2O_2 = \text{V.}\ \begin{array}{cccc} & HN\text{———} & C:O & \\ & | & | & \\ H_2N.C & & C\text{—}NH\diagdown & \\ & \| & \| & \quad CH \\ & N\text{———} & C\text{——}N\diagup\!\!\!\diagup & \end{array} + 2\,H_2O$$

Aus dem Guanin liess sich dann mittels salpetriger Säure nach Strecker-Fischer leicht das *Xanthin* (VI) bereiten.

```
          HN———CO
VI.       |      |
          OC     C—NH
          |      ||    >CH
          HN———C——N
```

Da alle diese Reaktionen äusserst glatt verlaufen, ist somit ein bequemer Weg zur Darstellung des Guanins und Xanthins gegeben.

In analoger Weise wie das Cyanacetylguanidin lässt sich der von Mulder entdeckte *Cyanacetylharnstoff* $H_2N.CO.NH.CO.CH_2.CN$ in das *4-Amino-2,6-dioxypyrimidin* (VII) umlagern. Behandelt man diese Verbindung, die auch als *Iminobarbitursäure* bezeichnet werden kann, mit salpetriger Säure, so entsteht ein *Isonitrosoderivat* (VIII), welches durch Reduktion das *4,5-Diamino-2,6-dioxypyrimidin* (IX) (tautomer als Iminouramil zu formulieren) liefert.



Die letztere Verbindung gibt beim Kochen mit Ameisensäure unter Abspaltung von einem Molekül Wasser eine *Formylverbindung.* Erhitzt man das Natriumsalz derselben auf 220°, so wird ganz glatt ein Molekül Wasser abgespalten und *Xanthinnatrium* bezw. *Xanthin* gebildet[1]).

[1]) Lässt man an Stelle der Ameisensäure Chlorkohlensäureester auf das 4,5-Diamino-2,6-dioxypyrimidin einwirken, so bildet sich das dem Formylderivat entsprechende Urethan, dessen Natriumverbindung bei 180—190° unter Abspaltung von Alkohol in das Natriumsalz der Harnsäure übergeht. Schüttelt man zur Ausführung der Synthese das Diamin in wässeriger Lösung mit Alkali und Chlorkohlensäureester, so wird zunächst ein Urethan gebildet, indem man annehmen kann, dass die Karboxäthylgruppe in analoger Weise wie dies bei dem Formylrest der Fall ist, in die in Stellung 5 befindliche Aminogruppe eintritt. Wird darauf das Urethan in Gestalt seiner Natriumverbindung auf etwa 180—190°

```
HN————CO                               HN————CO
 |      |                               |      |
O:C     C.NH.CHO    = H2O +            OC      C—NH\
 |      ||                              |      ||    >CH
HN————C.NH2                            HN————C——N//
```

Obwohl diese Reaktion glatt verläuft, ist es für die praktische Gewinnung des Xanthins bequemer, dasselbe nach Strecker-Fischer aus synthetischem Guanin darzustellen, denn die Bildung des Cyanacetylharnstoffs vollzieht sich nur bei Anwendung kleiner Substanzmengen glatt und die Umlagerung in das Pyrimidinderivat erfolgt hier nicht so leicht wie beim Cyanacetylguanidin.

Beim Ersatz des Harnstoffs durch dessen Alkylderivate liess sich die Synthese auch zur Gewinnung alkylierter Xanthine (und Harnsäuren) verwerten und gewann so Bedeutung für die Alkaloidchemie.

Wenn man Phosphoroxychlorid langsam zu einem Gemisch von Cyanessigsäure, Methylharnstoff und Pyridin (zur Bindung der freiwerdenden Salzsäure) hinzutropft, entsteht der *Cyanacetylmethylharnstoff*, $H_3C.NH.CO.NH.CO.CH_2.CN$, der auf analogem Wege wie die nicht methylierte Verbindung in *3-Methylxanthin* (X) umgewandelt wird. Letzteres geht durch Behandeln mit Jodmethyl und Alkali bei 80^0 nach Fischer und Ach in *Theobromin* (XI) über:

```
                                          X.
 HN————CO                                  HN————CO
  |      |                                  |      |
 OC      C.NH.CHO   ——> H2O +              OC      C—NH\        ——>
  |      ||                                 |      ||    >CH
CH3N————C.NH2                           H3C.N————C——N//

               XI.     HN————CO
                        |      |  CH3
                       OC      C—N\
                        |      ||   >CH
                    H3C.N————C—N//
```

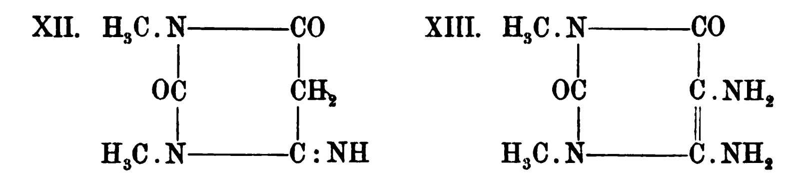
---

erhitzt, so erfolgt unter Abspaltung von Alkohol rasch die Bildung der Harnsäure resp. des harnsauren Natriums:

```
HN————CO                                    HN————CO
 |      |                                    |      |
OC      C·NH·COOC2H5 = C2H6O +              OC      C—NH
 |      ||                                   |      ||   >CO
HN————C·NH2                                 HN————C—NH
```

Aus dem symmetrischen Dimethylharnstoff liess sich schliesslich auf dem gleichen Wege das 1,3-Dimethylxanthin oder Theophyllin erhalten.

Durch Einwirkung von *Cyanacetylchlorid* auf symmetrischen Dimethylharnstoff wurde von Mulder[1]) bereits der *Cyanacetyldimethylharnstoff* gewonnen. Lässt man in ähnlicher Weise wie für die Darstellung des Cyanacetylmethylharnstoffs Phosphoroxychlorid auf ein Gemenge von symmetrischem Dimethylharnstoff, Cyanessigsäure und Pyridin einwirken, so erhält man nicht erst den Cyanacetyldimethylharnstoff, sondern die Reaktion geht gleich weiter und es entsteht die isomere Iminodimethylbarbitursäure, *das 1,3-Dimethyl-4-amino-2,6-dioxypyrimidin* (XII). Das *Isonitrosoderivat* dieser Verbindung liefert beim Behandeln mit Schwefelammonium das *1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2,6-dioxypyrimidin* (XIII).



Letzteres, eine einsäurige Base, geht leicht in eine *Formylverbindung* (XIV) über, die viel leichter in ein Xanthin umgewandelt werden kann als die analoge nicht methylierte oder nur ein Methyl enthaltende Verbindung. Sie spaltet nämlich, ohne dass man sie erst in ihr Natriumsalz überzuführen braucht, einfach schon beim Erhitzen auf ihren bei 250° liegenden Schmelzpunkt 1 Molekül Wasser ab und liefert das 1,3-Dimethylxanthin oder *Theophyllin* (XV).

```
          XIV.                              XV.
H3C.N————————CO                   H3C.N————————CO
   |         |                       |         |
  OC         C.NH.CHO               OC         C—NH
   |         ||                      |         ||    >CH
H3C.N————————C.NH2                H3C.N————————C——N
```

Ersetzt man das einzige noch vorhandene saure Wasserstoffatom der Formylverbindung, nämlich das neben der Formylgruppe befindliche ebenfalls durch Methyl, indem man sie mit Jodmethyl in Natriumäthylatlösung kocht, so erfolgt die Bildung des entsprechenden

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 12, 466 [1879].

Xanthinderivates noch leichter. Man erhält alsdann das *1,3,7-Trimethylxanthin* oder *Kaffein* entsprechend folgender Gleichung:

```
H3C.N———————CO
    |        |
  O:C        C.NNa.CHO+CH3J
    |        ||
H3C.N———————C.NH2

     H3C.N———————CO
         |        |  CH3
=       OC        C—N
         |        ||   \
         |        ||    >CH + NaJ + H2O.
     H3C.N———————C—N//
```

Pilokarpin.

Das Pilokarpin leitet sich zwar nicht vom Purin ab. Es steht aber zum Theobromin, Theophyllin und Kaffein insofern in Beziehung, als es, wie in den letzten Jahren gefunden wurde, gleich diesen einen Glyoxalinring enthält.

Aus diesem Grunde scheint mir seine Besprechung an dieser Stelle gerechtfertigt.

Die Jaborandiblätter (von Pilocarpus pennatifolius) enthalten drei Alkaloide, Pilokarpin, Pilokarpidin und Jaborin, die untereinander nahe verwandt sind.

Das Pilokarpin, $C_{11}H_{16}N_2O_2$, wurde 1875 von Hardy entdeckt und zunächst von Hardy und Calmels [1]), Chastaing [2]), Harnack und Meyer [3]) und von Knudsen [4]) untersucht.

Man erhält es gewöhnlich als einen öligen Sirup, der im reinsten Zustande zwar kristallisiert, aber sehr zerfliesslich ist. Es ist eine einsäurige Base und ebenso wie seine Salze rechtsdrehend. In Wasser, Alkohol ist es leicht löslich, in Aether wenig löslich.

In neuester Zeit ist es hauptsächlich von A. D. Jowett [5]) sowie

---

[1]) Bulletin de la Société chim. de Paris [2] **46**, 479; **48**, 220; Compt. rend. **102**, 1116, 1251, 1562; **103**, 277; **105**, 68.

[2]) Compt. rend. **94**, 223, 968; **97**, 1435; **100**, 1593; **101**, 507.

[3]) Ann. d. Chem. **204**, 67.

[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 2985; **28**, 1762.

[5]) A. D. Jowett, Journ. chem. Soc. London **77** [1900], 494, 851. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 2892 [1900]. Journ. chem. Soc. London **79** [1901], 580, 1331; **83** [1903], 438. Proceedings chem. Soc. **16**, 123; **17**, 56, 199; **19**, 54 [1903].

von A. Pinner[1]) und seinen Mitarbeitern eingehend studiert worden.

Insbesondere haben die Untersuchungen von Pinner und Schwarz dazu beigetragen, dass man nunmehr die Konstitution des Alkaloids oder vielmehr des aus ihm entstehenden *Isopilokarpins,* welches wohl nur sterisch von ihm verschieden ist, als mit grosser Wahrscheinlichkeit aufgeklärt annehmen darf[2]).

Es sind vornehmlich zwei Reaktionen, welche zu diesem Ziele geführt haben: 1. die Oxydation des Alkaloids und 2. die Einwirkung von Alkalien auf dessen quaternäre Ammoniumsalze.

Oxydation des Pilokarpins.

Bei der Oxydation des Pilokarpins und des Isopilokarpins mit Kaliumpermanganat und mit Wasserstoffsuperoxyd in der Kälte entstehen im wesentlichen eine Säure, $C_8H_{14}O_5$, Ammoniak, Methylamin und Kohlensäure. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in der Wärme resultiert, wie Jowett nachgewiesen hat, hauptsächlich eine Säure $C_7H_{10}O_4$, *Pilopsäure,* welche durch laktonartige Anhydrisierung aus einer Säure $C_7H_{12}O_5$ sich bildet. Neben dieser bildet sich in kleinerer Menge eine Säure $C_8H_{12}O_4$, *Homopilopsäure.*

Jowett hat für die *Homopilopsäure* mit grosser Wahrscheinlichkeit die Formel

```
C2H5 . CH——————CH——————CH2
       |       |       |
       CO      CH2     CO2H
        \     /
          O
```

ermittelt.

Da Pilokarpin und Isopilokarpin $C_{11}H_{16}N_2O_2$ zusammengesetzt sind, so werden also bei der Oxydation ausser Ammoniak und Methylamin noch zwei Kohlenstoffatome abgespalten, hauptsächlich als Kohlensäure. Ammoniak und Methylamin werden unter den Oxydationsprodukten stets in äquivalenten Mengen erhalten; folglich ist das

---

[1]) Pinner und Kohlhammer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33** [1900], 1424, 2357; **34**, 727. Pinner und Schwarz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35** [1902], 192, 2441.

[2]) Man vergleiche Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35** [1902], 2441.

Die Absorptionsspektra des Pilokarpins und Isopilokarpins sind, wie Dobbie angibt, absolut identisch, doch hat Hartley (Proceedings chem. Soc. **19**, 122 [1903]) gegen diese Angaben Einspruch erhoben.



eine der beiden Stickstoffatome in Form von NCH_3, das andere in für sich leicht abspaltbarer Form an Kohlenstoff gebunden. Aber beide Formen des Alkaloids, das Pilokarpin und das Isopilokarpin, sind bitertiäre Basen, denn es gelingt bei Acylierungsversuchen nicht, in das Molekül derselben einen Säurerest einzuführen.

Nun fanden Pinner und Schwarz unter den Oxydationsprodukten des Pilokarpins, wenn auch nur in kleiner Menge, Monomethylharnstoff. Dadurch war es recht wahrscheinlich geworden, dass in dem Alkaloid neben dem aus acht Kohlenstoffatomen bestehenden und die Homopilopsäure liefernden Kern noch die Gruppe

$$C{<}\genfrac{}{}{0pt}{}{N\,.\,CH_3}{N}$$

enthalten sei, das heisst also zusammen zehn Kohlenstoff- und die beiden Stickstoffatome, so dass also nur noch ein C zu dem Gesamtgehalt der Base an Kohlenstoff fehlte, welches bei der Oxydation als Kohlensäure abgespalten wird.

Da ferner sowohl Pilokarpin als auch Isopilokarpin Laktone sind und durch die Oxydation deren Laktonring unverändert bleibt, ist zu folgern, dass sie den in der Homopilopsäure von Jowett nachgewiesenen Komplex

```
C2H5 . CH——————CH——————CH2
        |       |       |
        CO      CH2     C
          \    /
            O
```

enthalten.

An das $\begin{matrix}CH_2\\ |\\ C\end{matrix}$ muss sich dann entweder Kohlenstoff oder Stickstoff anschliessen und zwar im ganzen die Gruppe $C_3H_5N_2$, welche weiter aufzulösen ist in $C_2H_2N\,.\,NCH_3$. Es muss deshalb nicht nur zwischen dem Kohlenstoff des $\begin{matrix}CH_2\\ |\\ C\end{matrix}$ und einem Stickstoffatom, sondern auch zwischen zwei Kohlenstoffatomen Doppelbindung angenommen werden.

Unter Berücksichtigung aller dieser Faktoren kommen für das Pilokarpin oder das Isopilokarpin nur die Formeln



```
C2H5 . CH———CH———CH2
       |      |     |    N(CH3)———CH
       |      |     |   /          ||
       CO     CH2   C <            ||
        \    /         \\          ||
          O              N—————————CH
```

oder

```
C2H5 . CH———CH———CH2
       |      |     |
       |      |     |
       CO     CH2   C———N(CH3)
        \    /      ||         \
          O         ||          >CH
                    ||         //
                    CH————————N
```

in Betracht.

Die erstere Formel hatte die geringere Wahrscheinlichkeit für sich, weil die Entstehung von Methylharnstoff neben den übrigen erwähnten Produkten bei der Oxydation alsdann nur schwierig zu verstehen war. Dahingegen war dieselbe bei Annahme der zweiten Formel leicht zu erklären.

In jedem Falle aber erschien das Pilokarpin bei dieser Auffassung als ein Derivat des *Glyoxalins* oder *Imidazols*

```
     //N————CH
  CH<        ||
     \NH————CH
```

und es war deshalb zu untersuchen, ob es die charakteristischen Eigenschaften der Glyoxalinderivate tatsächlich zeigte.

Dieser Vergleich des Pilokarpins wurde von Pinner und Schwarz [1]) durchgeführt und ergab: Das Pilokarpin, welches nach obigen Formeln ein Methylglyoxalinderivat ist, verhält sich genau wie andere Methylglyoxalinderivate.

Insbesondere zeigt sich dies im

Verhalten der quaternären Ammoniumverbindungen des Pilokarpins gegen Alkali.

Die gegen Alkali sehr beständigen Glyoxalinbasen werden sehr unbeständig, sobald man sie in Ammoniumverbindungen überführt [2]);

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35 [1902], 2444.

[2]) Man vergleiche Wallach, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 16, 535 [1883] Rung und Behrend, Ann. d. Chem. 271, 34; Pinner und Schwarz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 35, 2446 [1903].

es werden dann aus ihnen beim Behandeln mit Alkali leicht beide Stickstoffatome in Form von Aminbasen abgespalten, zum Beispiel entsprechend der Gleichung:

$$\begin{array}{l} CH\text{———————}N(CH_3)\diagdown \\ \| \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad >CH + 4\,H_2O \\ CH\text{————}N(C_7H_7)(OH)\diagup\!\!\!\diagup \end{array}$$

$$= H_2N\,.\,CH_3 + H_2N\,.\,C_7H_7 + CH_3\,.\,OH + 2\,CH_2O_2.$$

Diese auffallende Eigenschaft der alkylierten Glyoxaline, beim Kochen mit Kalilauge sehr beständig zu sein, dagegen nach Vereinigung mit einem weiteren Alkylhalogen mit Leichtigkeit durch Kalilauge zersetzt zu werden, besitzt auch das Pilokarpin.

Während man Pilokarpin oder Isopilokarpin mit 25—30prozentiger Kalilauge längere Zeit kochen, ja sogar mit Baryumhydrat auf 160° erhitzen kann, ohne dass die geringsten Spuren von Aminbasen entstehen, entwickeln Pilokarpin-Alkylsalze schon bei mässigem Erwärmen mit gleichkonzentrierter Kalilauge deutlich den Geruch nach Aminbasen. Hiebei entsteht Methylamin und diejenige Aminbase, deren Alkylsalz angewendet worden war, ausserdem Ameisensäure, in kleiner Menge Homopilopsäure. Auch zeigt nach der Zersetzung die alkalische Flüssigkeit den charakteristischen Geruch nach Karbylaminen, eine Tatsache, welche in gleicher Weise bei den Glyoxalinderivaten beobachtet werden konnte.

Somit ist die Konstitution des Pilokarpins mit hoher Wahrscheinlichkeit entsprechend der Formel

$$\begin{array}{l} C_2H_5\,.\,CH\text{———}CH\text{———}CH_2 \\ \qquad\quad | \qquad\quad\;\; | \qquad\quad\;\; | \qquad\quad CH_3 \\ \qquad\quad | \qquad\quad\;\; | \qquad\quad\;\; | \qquad\quad\;\; | \\ \qquad\quad CO \qquad CH_2 \qquad C\text{———}N\diagdown \\ \qquad\quad\;\; \diagdown O \diagup \qquad\qquad \| \qquad\qquad\quad >CH \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad HC\text{———}N\diagup\!\!\!\diagup \end{array}$$

aufzufassen.

Zu dieser Formel gelangte auch Jowett[1]) auf Grund seiner Studien. Von den hiebei erhaltenen Resultaten sei noch hervorgehoben, dass er bei der Destillation des Pilokarpins mit Natronkalk 1-Methylglyoxalin, 1,4-(oder 1,5-)Dimethylglyoxalin, 1,4-(oder 1,5-) Methylamylglyoxalin neben Ammoniak und Methylamin erhielt.

Eine weitere Stütze der Auffassung des Pilokarpins als Gly-

[1]) Proceedings chem. Soc. 19, 54 [1903].

oxalinderivat erblicken Pinner und Schwarz darin, dass das Pilokarpin sich mit Chloressigester zu einer in Wasser sehr leicht löslichen Verbindung vereinigt, gerade so wie Glyoxalin und Methylglyoxalin.

Auch das Verhalten des Pilokarpins gegen Oxydationsmittel zeigt, dass das Alkaloid ein Glyoxalinderivat ist. Als solches besitzt es die merkwürdige Eigenschaft, sehr beständig gegen Chromsäure und sehr empfindlich gegen Kaliumpermanganat zu sein und sogar durch Wasserstoffperoxyd leicht oxydiert zu werden.

Es sei noch darauf hingewiesen, dass der Methylglyoxalinring zwar in verschiedenen Pflanzenalkaloiden bereits mit Sicherheit nachgewiesen worden ist, jedoch bisher nur in den methylierten Xanthinen, die im Pflanzenreich vorkommen. Sonst dürften Glyoxalinderivate noch nicht als natürlich vorkommend beobachtet worden sein.

DIE

ALKALOIDCHEMIE

IN DEN JAHREN

1904—1907.

VON

DR. JULIUS SCHMIDT,
A. O. PROFESSOR AN DER K. TECHNISCHEN HOCHSCHULE STUTTGART.



STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1907.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

Vorwort.

Das vorliegende Buch bildet eine Fortsetzung meiner beiden Schriften:

„Ueber die Erforschung der Konstitution und die Versuche zur Synthese wichtiger Pflanzenalkaloide". Stuttgart 1900.

„Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900—1904". Stuttgart 1904.

Mit der Herausgabe desselben entspreche ich einem von verschiedenen Seiten geäußerten Wunsche (man vergl. z. B. Pharmazeutische Zentralhalle, Jahrgang **1906**, S. 289). Demnach steht zu erwarten, daß es in gleichem Maße günstige Aufnahme finden wird, wie dies bei den vorstehend genannten Schriften der Fall gewesen ist. Der Inhalt derselben muß natürlich beim Gebrauch der jetzigen Darlegungen als bekannt vorausgesetzt werden.

Die Schrift umfaßt die einschlägige Literatur vom 1. Januar 1904 bis 1. August 1907. Zu Beginn der Drucklegung behandelte sie nur die Abhandlungen aus den Jahren 1904, 1905, 1906; gelegentlich der Korrekturen konnte ich ferner noch die bis 1. August 1907 erschienenen Publikationen berücksichtigen. So läßt sich mit gutem Gewissen sagen, daß das Buch bei seinem Erscheinen in allen Teilen dem derzeitigen Stande der Alkaloidchemie vollauf entspricht. Daß es dabei nicht selten das Wahrscheinliche statt des Wahren enthält, liegt in dem Entwicklungsgange dieses Wissenszweiges.

Die Grundsätze, welche bei Abfassung des Buches leitend waren, und die Absichten, welche ich hierbei verfolgte, sind die gleichen ge-

wesen wie früher. Es erscheint deshalb überflüssig, dieselben hier noch einmal auseinanderzusetzen, und ich beschränke mich darauf, auf das Vorwort der oben zitierten Schriften zu verweisen.

Schließlich danke ich noch allen denjenigen Fachgenossen, welche mir die Arbeit durch gütige Uebermittlung von Sonderabdrücken erleichtert haben.

Stuttgart, im August 1907.

Julius Schmidt.

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.

Einige Ergebnisse der analytischen und synthetischen Forschung auf dem Alkaloidgebiet. — Betrachtungen über Entstehung der Alkaloide in den Pflanzen.

In den letzten drei Jahren haben sich die Anschauungen über die Konstitution von sehr wichtigen Alkaloiden in wesentlichen Punkten geändert.

Das gilt, wie wir sogleich hervorheben möchten, insbesondere für die Opiumalkaloide *Morphin*, *Kodein* und *Thebain*. Die Untersuchung der stickstofffreien Spaltungsprodukte der drei genannten Alkaloide zeitigte bekanntlich die auch jetzt noch allseitig gemachte Annahme, daß dieselben einen teilweise hydrierten Phenanthrenkern enthalten [1]), während das Studium der stickstoffhaltigen Spaltungsprodukte zu der Hypothese führte, daß in ihnen auch ein Oxazinring (Morpholinring) anzunehmen sei. Die letztere Hypothese, welche vor 18 Jahren L. Knorr für Morphin und Kodein aufgestellt hat — sie fand ihren Ausdruck in Formel I — und der sich M. Freund auf Grund seiner bei der Bearbeitung des Thebains gemachten Erfahrungen anschloß, hat in den letzten Jahren mit dem Anwachsen des experimentellen Materials immer mehr und mehr an Bedeutung verloren und mußte schließlich vollständig aufgegeben werden. Knorr, Pschorr und Vongerichten haben das für Morphin, Kodein und Thebain, M. Freund hat es unabhängig von diesen Forschern für Thebain dargetan durch die Einwirkung magnesiumorganischer Verbindungen auf dasselbe.

---

[1]) L. Knorr und Hörlein haben allerdings in jüngster Zeit darauf aufmerksam gemacht, daß die Annahme, Morphin, Kodein und Thebain seien Phenanthrenderivate, experimentell noch nicht sicher bewiesen ist. Die Möglichkeit sei nicht außer acht zu lassen, daß ihnen nicht ein fertig gebildeter Phenanthrenkern, sondern ein Skelett mit zwei Benzolkernen, ähnlich wie im Papaverin, zu Grunde liegt, das erst bei einer Phase des Abbaus sich zum Phenanthrenkern zusammenschließt. Man vergl. Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2034, 2047 [1907]. Indessen lassen sich gegen diese Möglichkeit so schwerwiegende Bedenken geltend machen, daß sie wohl vorerst von wenigen ernstlich in Betracht gezogen werden dürfte.

Die neuen experimentellen Ergebnisse machen es äußerst wahrscheinlich, daß Morphin einen Pyridinring enthält — entsprechend der Formel II — und führen somit wieder zu jener Annahme über die Bindung des Stickstoffs im Morphin zurück, welche ursprünglich gemacht wurde und auf Grund des Vergleichs mit anderen Opiumalkaloiden, wie Papaverin, Laudanosin, Narkotin u. s. w. auch naheliegend war. Die von Pschorr zur Diskussion gestellte Pyridinformel II des Morphins stützt sich einerseits auf diese Analogie, anderseits auf die bei der eingehenden experimentellen Bearbeitung des Apomorphins gewonnenen Ergebnisse.

I

Oxazinformel des Morphins von Knorr. Erwies sich in der Neuzeit als nicht zutreffend.

II

Pyridinformel des Morphins von Pschorr.

Bezüglich der Konstitution der *Chinaalkaloide* ist anzuführen, daß P. Rabe[1]) eine Modifikation der von Königs angenommenen, im vorhergehenden Bericht eingehend begründeten Konstitutionsformel der Chinaalkaloide in Vorschlag gebracht hat. Hauptsächlich auf Grund der von ihm und Ritter bewerkstelligten Spaltung des Isonitrosocinchotoxins bezw. des N-Methyl- und N-Aethylisonitrosocinchotoxins in Cinchoninsäure einerseits und das Nitril des einfachen oder N-alkylierten Merochinens anderseits. Wir werden das in einem späteren Kapitel näher darlegen und wollen hier nur noch erwähnen, daß neuerdings auch Bernhart[2]) und Ibele, sowie Rohde und Antonaz[3]) zu der gleichen Anschauung wie Rabe gelangt sind.

Auch die synthetische Forschung hat in den letzten

[1]) P. Rabe, Ann. d. Chem. **350**, 180 [1906].
[2]) Bernhart und Ibele, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 648 [1907].
[3]) Rohde und Antonaz, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2329 [1907].

drei Jahren auf dem Gebiete der Alkaloidchemie zahlreiche Erfolge errungen, von denen einige schon hier angedeutet werden sollen.

Die bekannte, von Ladenburg im Jahre 1886 durchgeführte Synthese des *Coniins*, welche als der erste vollkommene Aufbau eines natürlichen Alkaloids von großem historischen Interesse ist, erscheint nunmehr in einem ganz neuen Lichte. Es ist früher wenig beachtet worden, daß das Drehungsvermögen des synthetischen Coniins wesentlich höher gefunden wurde als das des reinsten natürlichen d-Coniins. Nunmehr ist es Ladenburg gelungen, nachzuweisen, daß das synthetische Coniin ein Isomeres des d-Coniins ist, — *Isoconiin* genannt — das, wenn es auch letzterem in fast allen Eigenschaften gleicht, sich doch von ihm durch sein beträchtlich höheres Drehungsvermögen unterscheidet. Mit dieser Erkenntnis war die Synthese des Coniins wieder unvollständig geworden, indem die Umwandlung des Isoconiins in Coniin noch auszuführen blieb. Sie ist Ladenburg gelungen durch Erhitzen des Isoconiins auf etwa 300°.

Die *organischen Magnesiumverbindungen vom Typus R.Mg.Hal*, welche für die synthetische Chemie schon jetzt eine Bedeutung erlangt haben, mit der sich diejenige anderer Verbindungsklassen kaum vergleichen läßt, haben, wie vorstehend bei Thebain erwähnt, in der Alkaloidchemie schon Anwendung bei Lösung von Konstitutionsfragen gefunden; aber auch zur Synthese von Alkaloiden bezw. von Verbindungen, welche denselben nahe stehen, scheinen sie sich mit Vorteil verwenden zu lassen[1]).

So führt, wie wir später näher darlegen werden, die Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf N-Methylisochonolon zum Benzylidendihydromethylisochinolin, das sich weiter in *1-Benzylisochinolin, die Stammsubstanz des Papaverins,* umwandeln läßt[2]).

M. Freund[3]) hat die Grignardsche Reaktion auf das Cotarnin angewandt und ist dabei zu α-substituierten Derivaten des *Hydrocotarnins* gelangt. Von den erhaltenen Verbindungen kommen die Benzylderivate den natürlichen Alkaloiden wie Papaverin, Laudanosin recht nahe.

Auch das Berberinal und die Berberinsalze reagieren, wie

---

[1]) Man vergl. folgende zusammenfassende Darstellungen. J. Schmidt: „Die organischen Magnesiumverbindungen und ihre Anwendung zu Synthesen." Stuttgart, Verlag von Enke 1905. M. Freund: Anwendung von Grignardlösungen in der Alkaloidchemie. Chem. Ztg. **1905**, S. 1066.

[2]) H. Decker und R. Pschorr, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3396 [1904].

[3]) M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 4257 [1903] u. **37**, 3354 [1904].

M. Freund[1]) und H. Beck gefunden haben, mit Organomagnesiumverbindungen glatt, wobei α-Derivate eines *Dihydroberberins* entstehen.

Von den Alkyldihydroberberinen ausgehend, konnten Freund und Mayer[2]) durch Entziehung von zwei Wasserstoffatomen Substanzen erhalten, welche, wie später näher dargelegt werden soll, als *Homologe des Berberins* zu betrachten sind.

Da Alkaloide vom Typus des Berberins in der Natur ziemlich verbreitet zu sein scheinen, ist es nicht ausgeschlossen, daß späterhin diese synthetischen Produkte mit in der Natur vorkommenden Alkaloiden identisch befunden werden.

Die Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf Thebain[3]) führt zu einer Verbindung, die aus Thebain durch Anlagerung von zwei Wasserstoffatomen unter Sprengung des Sauerstoffringsystems entstanden zu denken ist und daher als *Phenyl-dihydrothebain* bezeichnet wurde. Die größere Beständigkeit, welche Morphin und Kodein im Vergleich mit Thebain gegen saure und alkalische Agentien aufweisen, dokumentiert sich auch im Verhalten gegen Grignard-Lösungen, denn erstere werden dadurch nicht angegriffen.

Auch das Studium über die Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf *Kaffein* und einige seiner Derivate ist vor kurzem in Angriff genommen worden[4]).

Besonders ist noch hervorzuheben, daß die in den früheren Berichten beschriebenen Methoden zur *Synthese der Xanthinbasen* Theobromin, Theophyllin und Kaffein nunmehr für die technische Gewinnung dieser wichtigen Verbindungen nutzbar gemacht werden.

Theobromin und *Theophyllin* werden von den Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer u. Co. in Elberfeld auf direktem synthetischen Wege fabrikmäßig dargestellt, nachdem in dem wissenschaftlichen Laboratorium der genannten Fabrik die Traubeschen Methoden zur Synthese der beiden Verbindungen weiter ausgearbeitet worden sind. In beiden liegen geschätzte Diuretika vor.

Auch die Bemühungen, Xanthinbasen technisch aus Harnsäure

[1]) M. Freund und H. Beck, Ber. d. d. chem. Ges. **37** [1904], 3336, 4673. E. Merck, D.R.P. Kl. 12 p. Nr. 179212 vom 10. Nov. 1904 [27. Nov. 1906]. Chem. Zentralbl. **1907 I**, 435.

[2]) M. Freund und F. Mayer, Ber. d. d. Chem. **40**, 2604 [1907].

[3]) M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3234 [1905].

[4]) H. Schulze, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 1744 [1907].

darzustellen, hatten Erfolg, und es kommt auf diesem Wege von der Firma C. F. Boehringer und Söhne im Großen gewonnenes Theophyllin und Kaffein in den Handel.

Bezüglich der allgemeinen Methoden, welche zur Ermittlung der chemischen Konstitution der Alkaloide dienen, sei folgendes aus der Neuzeit hervorgehoben.

Aufspaltung cyklischer Basen mit Hilfe von Phosphorhaloiden. Eine neue Methode zur Aufspaltung cyklischer Basen mit Hilfe von Phosphorhaloiden hat J. v. Braun[1]) ausgearbeitet. Sie führt zu offenen halogenhaltigen Verbindungen. Man geht dabei von den Acidylverbindungen der sekundären cyklischen Amine aus, im allgemeinen von den am leichtesten zugänglichen und billigsten Benzoylderivaten dieser Basen. Es resultieren, indem das Stickstoffatom entweder einseitig von dem Kohlenstoffskelett des Ringes getrennt wird, Imidhaloide mit halogensubstituierten Alkylresten am Stickstoff R_1 . C (Hal.) : N . R . Hal, die weiterhin in Acidylverbindungen primärer, halogensubstituierter Amine, R_1 . CO . NH . R . Hal, und schließlich in die halogensubstituierten Amine NH_2 . R . Hal übergehen, oder auch sie führt, indem der Stickstoff aus dem Ringe ganz herausgelöst wird, zu Dihalogenverbindungen Hal . R . Hal mit offener Kette.

Die Reaktion, die, wie aus späteren Kapiteln zu ersehen ist, in der Alkaloidchemie schon mit Vorteil Verwendung gefunden hat, dürfte nicht nur bei der Lösung von Konstitutionsfragen gute Dienste leisten, sondern eröffnet auch den Weg zur leichten Synthese einer ganzen Schar von Körpern, die bisher teils nur schwer, teils überhaupt nicht zugänglich waren.

Wir begnügen uns damit, sie hier am Piperidin und Tetrahydrochinolin zu erörtern.

Die Acylderivate des Piperidins, z. B. *Benzoylpiperidin,* können mit Hilfe von Phosphorpentachlorid oder Phosphorpentabromid sehr leicht aufgespalten werden. Es entsteht dabei unter gewissen Versuchsbedingungen *1,5-Dichlorpentan* bezw. *1,5-Dibrompentan* in so glatter Ausbeute, daß diese Spaltungsreaktion als Darstellungsmethode für die genannten Halogenverbindungen benützt werden kann[2]).

---

[1]) J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. **37** [1904], 2915, 3210, 3583, 3588; **38** [1905], 850, 2203, 2340, 3108; **39** [1906], 4110.

[2]) Auf die Amid- und Imidchloride bezw. Bromide, welche bei dieser Reaktion entstehen können, soll hier nicht eingegangen werden.



CH_2, H_2C, CH_2, H_2C, CH_2, N . $CO . C_6H_5$ ⟶ CH_2, H_2C, CH_2, H_2C, CH_2, N . $CBr_2 . C_6H_5$ ⟶

Benzoylpiperidin. Zwischenprodukt.

CH_2, H_2C, CH_2, H_2C, CH_2, Br, Br $+ NCC_6H_5 + POBr_3$

1,5-Dibrompentan. Benzonitril.

Tetrahydrochinolin liefert, wenn man es benzoyliert und mit Phosphorpentachlorid behandelt, *o,γ-Chlorpropylbenzanilid* (I). Durch Verseifen läßt sich diese Benzoylverbindung in das in freiem Zustande unbeständige, in Form von Salzen dagegen leicht zu handhabende *o,γ-Chlorpropylanilin* (II) überführen.

I: $CH_2 . CH_2 . CH_2 . Cl$, $NH . CO . C_6H_5$ ⟶ II: $CH_2 . CH_2 . CH_2 . Cl$, NH_2

Eine interessante synthetische Verwendung findet dieses gechlorte Amin bei folgenden Reaktionen. Man kann aus demselben durch Diazotieren in der üblichen Weise das gechlorte Phenol III erhalten. Dieses geht schließlich in alkalischer Lösung quantitativ in *Chroman* (IV) über.

III: CH_2, CH_2, CH_2Cl, OH

IV: CH_2, CH_2, CH_2, O

Das Endresultat der beim Tetrahydrochinolin beginnenden, beim Chroman endenden Reihe von Reaktionen besteht also in einem einfachen Ersatz der Imidogruppe durch ein Sauerstoffatom, in dem Uebergang einer cyklischen Base in ein cyklisches Oxyd. Es wird voraussichtlich möglich sein, diese Stufenfolge von Reaktionen auch auf eine Reihe anderer Chinolinbasen zu übertragen.

Auf Grund der Beobachtung, daß die Methoxylgruppe in siedender Jodwasserstoffsäure verseift wird, während für die Abspaltung von an Stickstoff gebundenem Methyl Temperaturen von 200 bis 300° erforderlich sind, haben Herzig und Meyer bekanntlich ein *Verfahren für die Bestimmung von O-Methyl neben N-Methyl* ausgearbeitet. Hinsichtlich der Brauchbarkeit der Methode für die Entscheidung zwischen Methoxyl und Methylimid ergab sich aus Untersuchungen von M. Busch[1]) und anderen folgendes: Bei negativem Ausfall der Probe kann zwar die Abwesenheit von Methoxyl als bewiesen gelten, während im anderen Falle nicht ohne weiteres ein eindeutiges Resultat erlangt wird.

Neuerdings hat Goldschmiedt[2]) eine größere Anzahl von aromatischen Substanzen mit $:NCH_3$ und $:NC_2H_5$ bezüglich ihres Verhaltens gegen siedenden Jodwasserstoff geprüft; ferner wurden Verbindungen mit heterocyklischen, stickstoffhaltigen Kernen, nämlich Pyrazoline, Indoline, Indolinone in der gleichen Richtung studiert. Es hat sich gezeigt, daß eine überraschend große Anzahl von Substanzen hierbei Alkyljodid abgibt, jedoch mit einer Geschwindigkeit, die innerhalb weiter Grenzen schwankt und abhängig ist von der Struktur des Kernes und von der Natur und Stellung der Substituenten. In zahlreichen Fällen ist die Geschwindigkeit der Abspaltung so klein, daß die Behandlung der betreffenden Verbindungen mit Jodwasserstoff durch eine viel längere Zeit erfolgen mußte als zur Bestimmung von Methoxyl erforderlich ist, um eine ausreichende Menge Jodsilber zur Wägung bringen zu können. Hier wird also die Brauchbarkeit der Zeiselschen Methode, wenn die Substanzen gleichzeitig $.OCH_3$ und $:NCH_3$ enthalten, nicht beeinträchtigt. Bei einzelnen der untersuchten Körper aber ist die Reaktionsgeschwindigkeit groß genug, um dieselbe in Frage zu stellen. In der Geschwindigkeit der Abspaltung von Alkyljodid liegt auch ein ziemlich weitgehender und annähernd quantitativer Ausdruck für die Stabilität des Alkyls am Stickstoff in

[1]) M. Busch, Ber. d. d. chem. Ges. **35**, 1565 [1902]; Goldschmiedt und Hönigschmid, ebenda **36**, 1850 [1903]; Decker, ebenda **36**, 2895 [1903].

[2]) Goldschmiedt, Monatsh. f. Chem. **27**, 849 [1906].

ihrer Abhängigkeit von der Struktur der Substanzen. Ganz allgemein gilt, daß die Aethylderivate stabiler sind als die Methylderivate derselben Verbindungen. So z. B. wird aus Methyl- und Dimethylanilin beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure (Siedepunkt 127°) Jodmethyl abgespalten, während Aethyl- und Diäthylanilin unter den gleichen Bedingungen nicht angegriffen werden; tritt aber in den Kern dieser Basen ein negativer Substituent ein, so macht dieser seinen beschleunigenden Einfluß durch Bildung von Aethyljodid geltend.

Die quaternären Derviate der α-, β- und γ-Aminosäuren der Fettreihe, die Betaine, zeigen, wie R. Willstätter gefunden hat, verschiedene Beständigkeit, namentlich beim Erhitzen mit Alkali. Diese Beobachtungen von Willstätter, die wir im vorgehenden Bericht näher behandelt haben, ermöglichten das Verständnis zahlreicher Beobachtungen in der Gruppe des Ecgonins und Granatanins und erlaubten die genauere Formulierung verschiedener Abbauprodukte von Alkaloiden, deren Konstitution lange zweifelhaft war.

Nunmehr haben Willstätter[1]) und Kahn auch eine *vergleichende Untersuchung aromatischer Betaine* durchgeführt. Es zeigte sich, daß hier, anders als in der Fettreihe, die relative Stellung des Karboxyls und der basischen Gruppe keinen Unterschied im Verhalten bedingt. So werden die Betaine aus o-, m- und p-Amidobenzoesäure sowie aus Phenylglykokoll (Dimethylphenylbetain) beim Erhitzen in die entsprechenden isomeren Ester umgewandelt gemäß den Formeln:

$C_6H_4(N(CH_3)_3)(C(:O).O)$ ⟶ $C_6H_4(N(CH_3)_2) \cdot COOCH_3$

$C_6H_4(N(CH_3)_3)(C(:O).O)$ (para) ⟶ $N(CH_3)_2-C_6H_4-COOCH_3$

[1]) R. Willstätter und Kahn, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 401 [1904].

$$C_6H_4{<}{}^{N(CH_3)_2-CH_2.C:O}_{\quad\quad\quad\quad\quad\; O} \longrightarrow C_6H_5-N{<}^{CH_3}_{CH_2.COOCH_3}$$

Die *Ortho*-Verbindung, die der β-Aminosäure in der aliphatischen Reihe entspricht, scheint sich von den übrigen Benzbetainen dadurch zu unterscheiden, daß bei ihrer Umlagerung als Nebenprodukt unter Kohlensäureabspaltung Dimethylanilin auftritt.

Die Schmelzpunkte der erwähnten Betaine liegen durchweg niedriger als die Siedepunkte der aus ihnen entstehenden isomeren Ester. So erklärt es sich, daß die Umlagerung der aromatischen Betaine nicht umkehrbar ist zu intramolekularer Alkylierung, während sich in der Fettreihe die Ester von tertiären α-, β- und γ-Aminosäuren beim Erhitzen über den Siedepunkt in die Betaine, oder, wenn diese unter den Bedingungen der Entstehung nicht mehr zu existieren vermögen, in die Spaltungsprodukte derselben überführen lassen.

A. Pictet[1]), der verdienstvolle Forscher auf dem Gebiete der Alkaloidchemie, dem wir bekanntlich die vollständige Synthese des Nikotins verdanken, hat Betrachtungen über Entstehung und Chemismus der Alkaloide in den Pflanzen angestellt, die sich im wesentlichen folgendermaßen kurz zusammenfassen lassen.

1. Die Alkaloide stellen die stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte der Pflanzenzelle dar und ihr Ursprung ist auf den Zerfall kompliziert zusammengesetzter Stoffe zurückzuführen. Demnach liegen in ihnen keine Assimilations- sondern Umwandlungsprodukte vor.

2. Der Aufspeicherung der Alkaloide in speziellen Geweben gehen in vielen Fällen chemische Umwandlungen voraus. Hierher gehört zum Beispiel ihre Fähigkeit, sich mit anderen in der Pflanze vorkommenden Verbindungen zu kondensieren.

In einigen Fällen erfolgt Kondensation mit Glukose, es tritt der *Glukoserest* in das Molekül ein, so daß Alkaloide wie Solanin, Achillein, Sinalbin etc. entstehen, die gleichzeitig Glukoside sind. Häufiger treten *Säureradikale* in das Molekül ein, es erfolgt Kondensation mit Säuren, wie Benzoesäure (Kokain, Akonitin), Tropasäure (Atropin),

[1]) A. Pictet, Arch. Soc. phys. nat. Genève [4] **19**, 329 [1905]; Arch. d. Pharm. **244**, 389 [1906].

Sinapinsäure (Sinapin), Essigsäure (Colchicin) etc. Am allerhäufigsten aber ist es ein *Alkoholradikal*, das die Gruppen OH und NH sättigt, und zwar der *Methylrest* CH_3. Ausnahme hiervon findet sich nur beim Piperin, Narkotin, Narcein, Hydrastin und Berberin, wo (CH_3) durch das Methylenradikal ersetzt ist. Aethyl- und höhere Alkylgruppen sind bisher in keinem Alkaloid aufgefunden worden.

Was die Bildung der Methyl- und Methylenderivate anbetrifft, so hält Pictet den Formaldehyd, der in den grünen Teilen der Pflanzen gebildet wird, für das methylierende Agens und veranschaulicht das durch die Formeln:

$$R{-}OH + CH_2O = R - OCH_3 + O$$
$$R{=}NH + CH_2O = R - NCH_3 + O$$
$$R{<}{}^{OH}_{OH} + CH_2O = R{<}{}^{O}_{O}{>}CH_2 + H_2O.$$

Es würde also nach dieser Hypothese der in den Blättern als erstes Assimilationsprodukt entstehende Formaldehyd methylierend auf die in den Geweben durch Zerfall der Proteinstoffe primär auftretenden Phenole und sekundären Basen wirken. So würden die so häufig in den Pflanzen vorkommenden Methoxy-, Methylendioxy- und N-Methylverbindungen entstehen. Man muß zugestehen, daß die Möglichkeit einer solchen Methylierung durch Formaldehyd nach den Arbeiten von Tollens[1]), Prud'homme[2]) und Eschweiler[3]) gegeben ist.

3. Alkaloide, die den Pyrrolkern enthalten, bilden sich bei dem Zerfall von Proteinstoffen. Bekanntlich hat ja E. Fischer die Pyrrolidin-2-karbonsäure (Prolin) als Spaltungsprodukt verschiedener Eiweißkörper bei der Hydrolyse durch Salzsäure nachgewiesen, so daß sie als ein wichtiger Baustein des Eiweißmoleküls betrachtet werden darf. Von Nencki, Zaleski, Marchlewski und W. Küster wurde der Zusammenhang des Blutfarbstoffes Hämoglobin und auch des Blattfarbstoffes Chlorophyll mit Pyrrolabkömmlingen dargetan, und man kann demnach wohl annehmen, daß Pyrrolderivate in den Pflanzen weit verbreitet sind.

4. Die zahlreichen den Pyridinkern enthaltenden Alkaloide dürften nach Pictet nicht wie die Alkaloide der Pyrrolgruppe die direkten Ueberbleibsel des Zerfalls komplizierterer Substanzen repräsentieren,

---

[1]) Tollens, Ber. d. d. chem. Ges. **16**, 919 [1883].
[2]) Prud'homme, Bull. Sc. Chim. [3] **23**, 69 [1900].
[3]) Eschweiler, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 880 [1905].

sondern erst aus diesen Ueberbleibseln durch sekundäre Phänomene entstehen, die den ursprünglichen Kern verändern. Auch bei diesen Veränderungen soll der Formaldehyd eine große Rolle spielen. Er soll auf die Pyrrolkörper zunächst methylierend einwirken und die so entstehenden Methylpyrrole sollen dann durch Umlagerung den Pyridinkern liefern. Oder einfacher, es könnte das Kohlenstoffatom des Formaldehyds direkt in den Pyrrolkern eintreten, wie dasjenige des Chloroforms oder des Methylenjodids bei den bekannten Synthesen von Ciamician[1]) und seinen Schülern es auch tut, und diesen Pyrrolkern zu einem Pyridinkern erweitern.

So z. B. könnte man sich nach Pictet die Entstehung des Nikotins und Nikoteins folgendermaßen vorstellen. Aus Pyrrol und Formaldehyd könnte zunächst ein Methylenpyrrol von der Formel I entstehen. Dasselbe müßte in β-Pyridylpyrrol II übergehen unter gleichzeitiger Anlagerung der frei werdenden Wasserstoffatome an den Pyrrolkern.

I

HC——CH HC——CH

HC C—CH_2—C CH

NH NH

II

HC——CH

CH

HC C—C CH

NH

HC CH

N

Durch eine Methylierung am Stickstoffatom, die wiederum durch Formaldehyd bewirkt werden würde, könnte man dann zum Nikotein gelangen.

Bei der nachfolgenden Besprechung werde ich die Alkaloide ähnlich wie in den früheren Berichten folgendermaßen klassifizieren:

I. Alkaloide der Pyridingruppe.
II. Alkaloide der Pyrrolidingruppe.
III. Alkaloide der Chinolingruppe.
IV. Alkaloide der Isochinolingruppe.
V. Alkaloide der Phenanthrengruppe.
VI. Alkaloide der Puringruppe.

Piocarpin soll im Anschluß an die Alkaloide der Puringruppe behandelt werden.

---

[1]) Ciamician und Dennstedt, Ber. d. d. chem. Ges. 15, 1172 [1882]; Ciamician und Silber, ibid. 18, 721. Man vergl. auch Plancher und Testoni, Atti R. Accad. der Lincei Roma [5] 10, I, 304 [1901].

I.

Alkaloide der Pyridingruppe.

An erster Stelle sei hier eine Arbeit von J. v. Braun angeführt

über die Trennung der Coniumalkaloide [1]).

Die im Schierling vorkommenden Alkaloide Coniin (in der d- und l-Form), Methylconiin (in der d- und l-Form), γ-Conicein, Conhydrin und Pseudoconhydrin konnten bisher kaum oder doch nur in sehr umständlicher Weise quantitativ getrennt werden. Nachdem die größte Menge des Hauptalkaloids, des Coniins, herausfraktioniert ist, liegt ein an Nebenkaloiden (Conicein, Methylconiin, Conhydrin, Pseudoconhydrin) reiches Gemenge vor. Aus ihm kann Methylconiin, da es unter diesen Basen die einzige tertiäre ist, und Conhydrin sowie Pseudoconhydrin wegen des hohen Siedepunktes (224 bis 226°, resp. 229 bis 231°) leicht isoliert werden. Dahingegen ist eine quantitative Isolierung des Coniceins und des noch vorhandenen Coniins durch fraktionierte Kristallisation ihrer Salze, wie sie bisher versucht worden ist, recht mühsam und läßt sich nicht vollständig erreichen [2]).

v. Braun fand nun, daß das schon seit längerer Zeit bekannte Benzoylconiin [3]) sich in charakteristischer Weise von dem Benzoylierungsprodukt des Coniceins, dem Benzoyl-4-aminobutylpropylketon (s. spätere Ausführungen beim γ-Conicein)

$$C_6H_5 . CO . NH(CH_2)_4 . CO . C_3H_7$$

unterscheidet. Während das letztere nicht destillierbar, in Aether schwer löslich, in Ligroin unlöslich ist, wird das Benzoylconiin von diesen beiden Lösungsmitteln sehr leicht aufgenommen und läßt sich unzersetzt destillieren. Es ist eine glyzerinähnliche, farblose Flüssigkeit, welche unter 16 mm Druck bei 203 bis 204° siedet. Da nun aus beiden Benzoylierungsprodukten durch Verseifung die zugehörigen Basen leicht wieder gewonnen werden können, so läßt sich die Benzoylierung zu einer Trennung der beiden Amine verwenden.

---

[1]) J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 3108 [1905].

[2]) A. W. Hofmann, Ber. d. d. chem. Ges. 18, 108 [1885]; R. Wolffenstein, Ber. d. d. chem. Ges. 28, 302 [1895].

[3]) Schotten und Baum, Ber. d. d. chem. Ges. 17, 2549 [1884]; Ladenburg, Ber. d. d. chem. Ges. 26, 854 [1893].

Die Trennung von Alkaloidgemengen, wie sie bei der Coniinfabrikation abfallen, gestaltet sich demnach folgendermaßen: Nachdem das hochsiedende Conhydrin bei der fraktionierten Destillation entfernt worden ist, benzoyliert man in alkalischer Lösung, schüttelt die vorhandene tertiäre Base mit verdünnter Säure aus, hat dann nur das Gemenge der beiden Benzoylverbindungen von einander zu trennen und aus diesen die Basen durch Verseifung wieder zu regenerieren.

Coniin.

d-, α-, n-Propylpiperidin.

```
              CH2
             /   \
         H2C       CH2
          |         |
         H2C       CH—CH2 . CH2 . CH3
             \   /
              NH
```

F. W. Semmler [1]) hat für dasselbe folgende Daten ermittelt: $D^{20} = 0,8440$; $n_D = 1,4505$; hieraus ergibt sich die Molekularrefraktion = 40,51; aus vorstehender Formel berechnet sich 40,52.

Die vor 18 Jahren von Ladenburg durchgeführte Synthese des Coniins, welche als die erste künstliche Darstellung eines Alkaloids großes historisches Interesse beansprucht, ist erst in allerjüngster Zeit von Ladenburg vollkommen zum Abschluß gebracht worden. Es hat sich nämlich gezeigt, daß in dem synthetischen Coniin das schon lange gesuchte Isoconiin vorliegt, welches durch Erhitzen auf etwa 300° in Coniin übergeführt werden kann.

Ueber die Synthese des Coniins und über das Isoconiin [2]).

Die Darstellung des synthetischen oder Isoconiins geschah in etwas anderer Weise als früher angegeben wurde. Während früher Picolin und Paraldehyd auf 250 bis 260° erhitzt und so direkt in Allylpyridin (besser Isoallylpyridin), $NC_5H_4 . CH : CH . CH_3$, verwandelt wurden, hat jetzt Ladenburg α-Picolin mit Aldehyd und Wasser nur auf 150° erhitzt und so das von ihm früher dargestellte Methyl-

[1]) Semmler, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 2428 [1904].
[2]) Ladenburg, Ber. d. d. chem. Ges. 39, 2486 [1906].

picolylalkin (Kp. 116 bis 120 ° unter 13 mm Druck) $NC_5H_4 . CH_2 . CH(OH) . CH_3$ gewonnen, dem dann durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure Wasser entzogen wurde. So entsteht Allylpyridin, gemengt mit Chlorpropylpyridin $NC_5H_4 . CH_2 . CHCl . CH_3$, welches Gemenge durch Reduktion mit Natrium und Aethylalkohol inaktives (racemisches) Coniin vom Kp. 166 bis 168 ° liefert. Die Base wurde durch Weinsäure gespalten. Man erhält das d-Isoconiinbitartrat in gut ausgebildeten Kristallen vom Fp. 56 °.

Das daraus gewonnene d-Isoconiin hat das spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{16} = 19,2°$, während reinstes d-Coniin das Drehungsvermögen 15,6 ° besitzt.

Das Isoconiin siedet bei 163,5 °, korrigiert bei 167 ° (d-Coniin bei 166 bis 167 °). Das spezifische Gewicht ist bei 17 ° = 0,8472, bei 20 ° = 0,8445 (das spezifische Gewicht des d-Coniins ist 0,845 bei 20 °). Das *Bitartrat* schmilzt lufttrocken bei 54 bis 55 °, das *Chlorhydrat* bei 221 bis 222 °, das *Platindoppelsalz* nach dem Trocknen bei 174 °, also fast genau wie bei d-Coniin. Auch die kristallographische Untersuchung des Platindoppelsalzes und des Bitartrats ergab für diese Körper dieselben Formen und Winkel wie für die entsprechenden Salze des d-Coniins.

Der einzige Unterschied, der also zwischen Isoconiin und Coniin bisher festgestellt ist, besteht in dem höheren Drehungsvermögen des ersteren (etwa 4 ° Differenz).

Umwandlung von Isoconiin in d-Coniin. Zur Vervollständigung der Synthese des Isoconiins war es nötig, das Isoconiin in d-Coniin zu verwandeln. Es gelingt dies leicht durch Erhitzen von Isoconiin mit festem Kali zum Sieden oder durch Erhitzen desselben für sich auf etwa 300 °.

Dadurch ist also die vollständige Synthese des d-Coniins ausgeführt. Gleichzeitig ist durch den Beweis der Existenz des Isoconiins die Theorie des dreiwertigen, asymmetrischen Stickstoffs von Ladenburg gestützt.

Umwandlung des Coniins in Dichlor-octan und Dibrom-octan.

Wie vorstehend erwähnt, läßt sich das Coniin aus dem Gemenge der im Schierling enthaltenen Alkaloide am besten in Form seiner Benzoylverbindung quantitativ isolieren. Diese Benzoylverbindung ist also leicht zugänglich. J. v. Braun[1]) und E. Schmitz haben nun die

[1]) J. v. Braun und E. Schmitz, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 4365 [1906].

von ersterem bei verschiedenen Piperidinbasen durchgeführte Aufspaltung mit Chlor- und Bromphosphor auch beim Coniin studiert. Es entsteht aus dem Benzoylpiperidin unter gewissen Versuchsbedingungen 1,5-Dichlorpentan bezw. 1,5-Dibrompentan entsprechend dem auf S. 6 angeführten Schema.

Die beim Benzoylconiin erhaltenen Resultate bestehen im wesentlichen in der Isolierung der dem Dichlorpentan und Dibrompentan entsprechenden kohlenstoffreicheren Verbindungen: des *Dichloroctans* $Cl(CH_2)_4 . CHCl . C_3H_7$ und *Dibromoctans* $Br(CH_2)_4 . CHBr . C_3H_7$; ferner in dem Nachweis, daß, entgegengesetzt wie bei den genannten, aus Piperidin gewonnenen Verbindungen, in den aus Coniin erhaltenen die Halogenatome einander nicht gleichwertig sind, sondern sich bei chemischen Umsetzungen verschieden verhalten.

$$H_2C\langle\begin{matrix} CH_2 - CH . C_3H_7 \\ CH_2 - CH_2 \end{matrix}\rangle N . COC_6H_5 \xrightarrow{PBr_5} H_2C\langle\begin{matrix} CH_2 - CH . C_3H_7 \\ CH_2 - CH_2 \end{matrix}\rangle N . CBr_2 . C_6H_5 \rightarrow$$

Benzoylconiin. Zwischenprodukt.

$$H_2C\langle\begin{matrix} CH_2 - CHBr . C_3H_7 \\ CH_2 - CH_2 . Br \end{matrix} + NCC_6H_5 + POBr_3$$

1,5-Dibromoctan. Benzonitril.

Ueber isomere Coniniumjodide.

Eine durch die sterische Natur des Stickstoffatoms hervorgerufene Isomerieerscheinung hat M. Scholtz[1]) bei den Coniniumjodiden aufgefunden. Es hat sich nämlich gezeigt, daß durch Addition von Halogenalkylen an am Stickstoff alkyliertes Coniin immer dann zwei isomere Verbindungen entstehen, wenn die fünf am Stickstoff gebundenen Radikale verschieden sind.

Die isomeren Verbindungen unterscheiden sich durch Schmelzpunkt, Löslichkeit, Drehungsvermögen, Kristallform und auch durch verschiedene physiologische Wirkung. Hildebrandt[2]) unterzog die Aethyl-benzyl-, Propyl-benzyl-, Butyl-benzyl- und Isoamyl-benzyl-Coniniumjodide einer vergleichenden Untersuchung, und es hat sich

[1]) M. Scholtz, Ber. d. d. chem. Ges. 37 [1904], 3627, 38 [1905], 595.

[2]) Hildebrandt, Ber. d. d. chem. Ges. 38 [1905], 597. Arch. für exp. Pathol. u. Pharmak. 53, 76 [1905].

herausgestellt, daß die niedriger schmelzenden Isomeren eine geringere Giftwirkung besitzen, als die höher schmelzenden. Bei den Aethyl-, Propyl- und Butylverbindungen ergab sich mit steigendem Molekulargewicht eine Verminderung der Giftwirkung, indem die Dosen, welche eben ausreichen, um bei mittelgroßen Fröschen lähmende, curareartige Wirkungen zu erzeugen, bei Anwendung der niedriger schmelzenden α-Verbindungen betragen:

Aethylverbindung	Propylverbindung	Butylverbindung
2,6 mg	4,6 mg	7,2 mg

bei den höher schmelzenden (β-Verbindungen):

Aethylverbindung	Propylverbindung	Butylverbindung
1,5 mg	3,8 mg	6,4 mg

Ein abweichendes Verhalten zeigen die Isoamylderivate, indem hier die eben wirksamen Dosen, 2,4 mg bezw. 2,0 mg, nahezu den bei den Aethylverbindungen ermittelten gleichkommen. Bei Kaninchen bewirken bereits Dosen von 0,1 g der Aethylderivate, inwendig gereicht, anhaltende Lähmung der hinteren Extremitäten, und zwar ist auch hier die höher schmelzende Verbindung die stärker wirksame. Die Körper zeigen eine erheblich größere Giftigkeit als Coniin und N-Aethylconiin.

Es liegen also hier neue, interessante Beispiele vor für den Zusammenhang zwischen molekularer Konfiguration und physiologischer Tätigkeit organischer Verbindungen.

Daß das dem Coniin nahe verwandte Conhydrin die gleiche Isomerieerscheinung zeigt wie ersteres, wird bei diesem angeführt. Dagegen bleibt sie bei anderen Alkaloiden, bei denen sie zu erwarten wäre, aus.

M. Scholtz und K. Bode[1]) haben nämlich eine Anzahl optisch aktiver und inaktiver Alkaloide in dieser Richtung untersucht, indem sie Halogenalkyle mit großen Radikalen, wie Benzylbromid, Benzyljodid und ferner Jodessigsäuremethylester in Gegenwart von Alkohol oder Chloroform anlagerten. In allen Fällen wurde jedoch nur ein einziges Additionsprodukt erhalten, so daß es scheint, daß die Atomgruppierung des Coniins und Conhydrins, vielleicht wegen der zum Stickstoff orthoständigen Propyl- bezw. Oxypropylgruppe für das Auftreten der Isomerie besonders günstig ist.

---

[1]) M. Scholtz u. K. Bode, Arch. d. Pharm. **242**, 568 [1905].

Methylconiin.

N-Methyl-α, n-Propylpiperidin.

CH_2

H_2C CH_2

H_2C $CH—CH_2 . CH_2 . CH_3$

N

CH_3

Gelegentlich der Durchführung des S. 12 geschilderten Trennungsverfahrens hat J. v. Braun das bisher nur spärlich untersuchte Methylconiin etwas näher studiert [1]).

Die aus dem Sulfat in Freiheit gesetzte Base ging vollständig zwischen 175,5 ° und 177 ° über, der größte Teil destillierte konstant bei 176 °. Als auffallend muß das optische Verhalten der Base im Vergleich zu den Eigenschaften ihrer Salze hervorgehoben werden. Eine alkoholische Lösung der Base vom spez. Gew. 0,7975 (1,3894 g Base in 10,1717 g Aethylalkohol) zeigte bei 24 ° im Dezimeterrohr eine Drehung von + 3,44 °, woraus sich für diese Lösung die spez. Drehung $[\alpha]_D^{24} = + 35,66^0$ berechnet.

Nun wurde aber früher der Drehungswinkel von d-Methylconiin zu + 81,33 ° [2]), der von l-Methylconiin zu — 81,92 ° [3]) gefunden. Man ist zunächst zu der Annahme geneigt, daß die von v. Braun isolierte Base ihrem optischen Verhalten zufolge als Gemenge von viel d-Methylconiin mit wenig l-Methylconiin aufzufassen wäre. Mit diesem Schluß stimmt aber das Verhalten der Salze, die einen ganz einheitlichen Charakter zeigen und sich deutlich von den Salzen des d-Methyl- und l-Methylconiins unterscheiden, nicht überein.

Vielleicht sind die Tatsachen so zu deuten, daß hier eine Isomerie vorliegt analog derjenigen zwischen Coniin und Isoconiin. Doch müssen darüber erst weitere Untersuchungen Entscheidung bringen.

[1]) J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 3110 [1905].
[2]) Wolffenstein, Ber. d. d. chem. Ges. 27, 2614 [1894].
[3]) Ahrens, Ber. d. d. chem. Ges. 35, 1333 [1902].

Conhydrin und Pseudoconhydrin.

R. Willstätter bewies durch die Oxydation des Conhydrins und Pseudoconhydrins zu α-Pipecolinsäure, daß sich die Hydroxylgruppe in beiden Alkaloiden in der Seitenkette befinden muß. Er nahm an, daß unter den drei für das Conhydrin und Pseudoconhydrin möglichen Strukturformeln die größere Wahrscheinlichkeit für die Strukturidentität mit dem Pipecolylmethylalkin von nachstehender Formel spricht.

$$\begin{array}{ccc} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH\,.\,CH_2\,.\,CH(OH)\,.\,CH_3 \\ & NH & \end{array}$$

K. Löffler[1]) hat diese Ansicht durch neue Beobachtungen stützen können.

Somit ist nunmehr die chemische Identität des Conhydrins und Pseudoconhydrins mit Pipecolylmethylalkin als sichergestellt zu betrachten.

Stereoisomerie bei Conhydriniumjodiden.

Bei den Derivaten des Conhydrins tritt nach Untersuchungen von Scholtz[2]) und Pawlicki dieselbe eigenartige Stereoisomerie auf wie bei denjenigen des Coniins (siehe S. 15). Auch hier entstehen stets dann zwei verschiedene Ammoniumjodide, wenn die fünf an Stickstoff gebundenen Radikale verschieden sind. Die genannten Forscher führten die folgenden Kombinationen aus:

N-Aethylconhydrin + Benzyljodid;
N-Propylconhydrin + Benzyljodid;
N-Isoamylconhydrin + Benzyljodid;
N-Aethylconhydrin + Aethyljodid.

In den drei ersten Fällen, also bei Verschiedenheit der fünf Substituenten, entstanden zwei durch Schmelzpunkt, Löslichkeit, optisches Drehungsvermögen und physiologische Wirkung unterschiedene Isomere,

---

[1]) K. Löffler, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 1879 [1904].
[2]) Scholtz und Pawlicki, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 1289 [1905].

während das Diäthylconhydriniumjodid nur in einer Form auftritt. Ganz analog wie bei den Coniinderivaten ist bei den N-Propyl-Benzylconhydriniumjodiden das Verhalten beim Erhitzen, indem die niedriger schmelzende Verbindung beim Erhitzen auf ihren Schmelzpunkt in die höher schmelzende übergeht, während die umgekehrte Umwandlung nicht stattfindet.

Ein *Vergleich der physiologischen Wirkung der drei Paare stereoisomerer Conhydrinderivate* wurde von H. Hildebrandt[1]) durchgeführt:

„Bei den Aethyl- und Propylderivaten des Conhydrins ist in physiologischer Hinsicht nur bezüglich der hochschmelzenden Körper ein erheblicher Unterschied nachweisbar. Beide Isoamylderivate zeigen gegenüber den Aethylderivaten eine wesentliche Verminderung der Giftwirkung. Auffallend ist, daß im Gegensatz zu dem bei den Coniinabkömmlingen beobachteten (siehe S. 16) bei den Propylderivaten die geringere Giftigkeit den höher schmelzenden Isomeren (β-Verbindung) zukommt, und daß der Unterschied in der Wirkung der Isomeren auch bei den Aethylderivaten nur gering ist. Die geringere Giftigkeit des Conhydrins gegenüber dem Coniin kommt auch in den Ammoniumbasen zum Ausdruck, und zwar besonders bei den Isoamylderivaten."

γ-Conicein.

α, n-Propyltetrahydropyridin.

CH_2
H_2C — CH
H_2C — $C . C_3H_7$
NH

Conicein und Benzoylchlorid.

Aus Versuchen von Lipp[2]) über das Tetrahydropicolin von der Formel

CH_2
H_2C — CH
H_2C — $C . CH_3$
NH

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 38, 1294 [1905].
[2]) Lipp, Ann. d. Chem. 289, 173 [1896].

ergab sich, daß die in demselben vorkommende Gruppierung N . C : C einen labilen Charakter besitzt: die Bindung zwischen dem Stickstoff und dem die Aethylenbindung tragenden Kohlenstoffatom ist eine lockere und kann, wenn der Stickstoff entsprechend beladen worden ist, durch Anlagerung von Wasser aufgehoben werden. So entsteht aus ihm bei der Behandlung mit Benzoylchlorid statt der cyklischen Benzoylverbindung das Benzoylaminoketon

$$C_6H_5 . CO . NH . [CH_2]_4 . CO . CH_3,$$

bei Einwirkung von salpetriger Säure erhält man neben der Nitrosoverbindung unter Stickstoffentwicklung den Acetobutylalkohol

$$HO . [CH_2]_4 . CO . CH_3.$$

Das N-methylierte Tetrahydropicolin wird schon durch Wasser zum Methylaminobutylmethylketon $CH_3 . NH[CH_2]_4 . CO . CH_3$ hydrolysiert. Es ist in verdünnter, wässeriger Lösung nicht als Tetrahydropyridinderivat, sondern als Keton enthalten. Beim Versetzen einer solchen Lösung mit Aetzkali, also beim Abscheiden und Entwässern, geht das Keton wieder in das Pyridinderivat über, ebenso wie bei der Salzbildung. Man hat daher die folgenden wechselseitigen Beziehungen beider Verbindungen, wobei intermediär ein ungesättigter Alkohol auftritt [1]:

CH_2; H_2C, CH; H_2C, $C . CH_3$; $N . CH_3$. ⇄ CH_2; H_2C, CH; H_2C, $C<{CH_3 \atop OH}$; $NH . CH_3$ ⇄ CH_2; H_2C, CH_2; H_2C, $CO . CH_3$; $NH . CH_3$

Die Beobachtungen, welche nun J. v. Braun [2]) und Steindorff beim γ-Conicein [3]) gemacht haben, zeigen, daß dasselbe ebenso leicht wie das Tetrahydropicolin aufgespalten wird.

Wird γ-Conicein nach dem Schotten-Baumannschen Verfahren mit Natronlauge und Benzoylchlorid geschüttelt, so geht es in Benzoyl-4-aminobutyl-propyl-keton

$$C_6H_5 . CO . NH . [CH_2]_4 . CO . CH_2 . CH_2 . CH_3$$

über, aus dem es durch Verseifung mit konzentrierter Salzsäure leicht wieder regeneriert wird.

---

[1]) Lipp und Widnmann, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 2471 [1905].

[2]) J. v. Braun und Steindorff, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 3094 [1905].

[3]) Das γ-Conicein kann bekanntlich sowohl direkt aus der Schierlingspflanze isoliert als auch synthetisch aus dem Coniin hergestellt werden.

$$
\begin{array}{ccc}
\begin{array}{c} CH_2 \\ H_2C \quad CH \\ H_2C \quad C.C_3H_7 \\ N.COC_6H_5 \end{array}
& \rightleftarrows
\begin{array}{c} CH_2 \\ H_2C \quad CH \\ H_2C \quad C{<}^{C_3H_7}_{OH} \\ NH.COC_6H_5 \end{array}
& \leftarrow
\begin{array}{c} CH_2 \\ H_2C \quad CH_2 \\ H_2C \quad CO.C_3H_7 \\ NH.COC_6H_5 \end{array}
\end{array}
$$

Benzoylconicein. Hypothetisches Zwischenprodukt. Benzoyl-4-aminobutyl-propyl-keton.

Ebenso wie mit Benzoylchlorid läßt sich γ-Conicein auch mit Hilfe von anderen Säurechloriden in alkalisch-wässeriger Suspension unter Aufspaltung acylieren.

Das aus dem Benzoylderivat zurückgewonnene Chlorhydrat des γ-Coniceins zeigt beim Erwärmen nicht die für das Conicein als charakteristisch geltende Grünfärbung, die beim Stehen in Rot übergeht. Die aus ihm frei gemachte Base siedet unter 14 mm Druck bei 64 bis 65°, unter 752 mm bei 173 bis 174° (F. g. i. D.) entsprechend der früheren Angabe von Hofmann, zeigt keine Spur von optischer Aktivität und färbt sich an der Luft in der bekannten Weise allmählich braun.

Was nun die Färbung der Salze anbetrifft, so zeigte sich, daß die Angaben der früheren Beobachter insofern ganz richtig sind, als die durch Destillation bei gewöhnlichem Druck rektifizierte Base, wenn man sie in Salzsäure löst und die Lösung auf dem Wasserbade eindunstet, immer die erwähnte Grün-Rot-Färbung zeigt. Dagegen kommt diese Eigenschaft dem γ-Conicein, wenn man es lediglich im Vacuum rektifiziert hat, nur im schwachen Grade zu, und nur mit Wasserdampf übergetriebenes γ-Conicein (aus der Benzoylverbindung) zeigt sie überhaupt nicht. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse, wenn man nach Hofmann aus Coniin mit Brom und Natronlauge Conicein darstellt. Das mit Wasserdampf aus der alkalischen Flüssigkeit isolierte Amin zeigt sie kaum, das durch Destillation gereinigte dagegen in sehr schöner Weise. Vielleicht sind diese Erscheinungen darauf zurückzuführen, daß bei der Destillation des Coniceins eine molekulare Veränderung (Verschiebung der Doppelbindung oder Polymerisierung?) erfolgt, durch welche erst die erwähnte, dem reinen Amin nicht zukommende Eigenschaft erzeugt wird.

Die Acylderivate des Benzoyl-4-aminobutyl-propylketons eignen sich in ihrer Eigenschaft als monoalkylierte Säureamide einerseits, als Ketone anderseits zu sehr verschiedenen Umsetzungen, auf welche hier nicht eingegangen werden soll.

Conicein und Benzaldehyd.

Eine von Wallach aus dem Methylheptenylamin erhaltene ungesättigte, cyklische, sekundäre Base vereinigt sich mit Benzaldehyd

mit Leichtigkeit zu einer festen kristallisierten Verbindung [1]). Angeregt durch diese Beobachtung haben v. Braun und Steindorff auch Conicein auf sein Verhalten gegen Benzaldehyd [2]) geprüft. Dabei hat sich gezeigt, daß, wenn man die beiden Körper im molekularen Verhältnis mischt, eine direkte Addition der Elemente des Benzaldehyds an das Conicein stattfindet.

Conicein und salpetrige Säure.

Die Einwirkung von salpetriger Säure auf Conicein führt zur Oeffnung des Piperidinringes und es entsteht ein Körper, dem wahrscheinlich die Formel eines

Ketons
CH_2
HC CH_2
H_2C $CO . C_3H_7$

oder Oxyds
CH_2
H_2C CH
H_2C $C . C_3H_7$
O

zukommt. Vielleicht ist derselbe identisch mit der Verbindung, welche A. W. Hofmann [3]) bei der erschöpfenden Methylierung des Coniceins erhalten hat; denn auch diese ist von einer Ringsprengung der Base begleitet und etwa durch folgende Formeln zu interpretieren:

CH_2
H_2C CH
H_2C $C . C_3H_7$
NH

$\longrightarrow$

[
CH_2
H_2C CH
H_2C $C . C_3H_7$
N
H_3C CH_3 J

$\longrightarrow$

CH_2
H_2C CH
H_2C $C . C_3H_7$
N
H_3C CH_3 OH

$\longrightarrow$

CH_2
H_2C CH_2
H_2C $CO . C_3H_7$
N
H_3C CH_3
]

$\longrightarrow$

CH_2
H_2C CH_2
H_2C $CO . C_3H_7$
$N . CH_3$
H_3C CH_3 J

$\longrightarrow$

[1]) Wallach, Ann. d. Chem. **309**, 28 [1899]; **319**, 104 [1901].
[2]) v. Braun und Steindorff, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3095 [1905].
[3]) A. W. Hofmann, Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 109 [1885].

```
        CH2                              CH2
H2C          CH2                 H2C          CH2          + CH3 . OH
H2C          CO . C3H7   ——→ 1.  H2C          CO . C3H7
     N(CH3)2                          N(CH3)2
  HO       CH3

         CH2                           CH2
    H2C        CH                 HC        CH2
und 2.                   oder                              + N(CH3)3
    H2C        C . C3H7           H2C       CO . C3H7
          O
```

Nikotin.

α-Pyridyl-β-Tetrahydro-N-Methylpyrrol (I).

C. S. Hudson[1]) hat die *gegenseitige Löslichkeit von Nikotin in Wasser* untersucht. Die starke Kontraktion und Erwärmung beim Mischen von Nikotin und Wasser, die starke Abhängigkeit der spezifischen Rotation und des Refraktionsäquivalents in wässeriger Lösung von der Konzentration weist auf die Bildung eines Hydrats hin. Die Bildung dieses nicht isolierbaren Hydrats scheint auch die vollständige Mischbarkeit von Nikotin und Wasser in einem bestimmten Temperaturgebiet zu bedingen. Bis 60° und oberhalb 210° sind beide Substanzen vollständig mischbar. Lösungen, die weniger als 7,8% und mehr als 82% Nikotin enthalten, bleiben bei allen Temperaturen homogen. Eine 7,8%ige Lösung wird bei 89° trübe, bei 155° wieder klar. Unterhalb 90° ist die obere Schicht, oberhalb 90° die untere Schicht die wasserreichere. Bei 90° findet ein Platzwechsel der beiden Schichten statt.

Bildung von N-Methyl-pyrrolidin aus Nikotin.

Die vor 15 Jahren von Pinner aufgestellte Formel I des Nikotins, nach welcher dasselbe neben einem Pyridinkern den Atomkomplex des 1-Methylpyrrolidins enthält, konnte Pictet durch die Synthese des Alkaloids bestätigen.

[1]) C. S. Hudson, Zeitschr. physik. Chem. 47, 113 [1904].

I

CH CH_3 N HC C — HC CH_2 HC CH H_2C CH_2 N

II

CH_3 N H_2C CH_2 H_2C CH_2

III

CH_3 N C CH HC CH N

Doch war es bis jetzt noch nicht gelungen, das 1-Methylpyrrolidin (Formel II) selbst oder ein Derivat desselben aus dem Nikotin zu erhalten.

Nunmehr hat A. Pictet[1]) gefunden, daß bei der Einwirkung von Silberoxyd auf Nikotin außer dem Nikotyrin von der Formel III, welches das Hauptprodukt der Reaktion bildet, wenigstens noch drei andere Körper entstehen. Dieselben lassen sich voneinander sowie von unverändertem Nikotin durch fraktionierte Destillation trennen, wobei als erste Fraktion eine kleine Menge 1-Methylpyrrolidin vom Siedepunkt 81 bis 82° übergeht. Die Entstehung dieser Base, die auch jetzt noch als weiterer analytischer Beleg obiger Formel I Interesse verdient, findet vielleicht statt unter gleichzeitiger Bildung von β-Oxypyridin oder seinem Silbersalze. Doch ist es bis jetzt nicht gelungen, diese Körper unter den Oxydationsprodukten aufzufinden.

Die Synthese des Nikotins, über die wir schon früher berichtet haben, ist inzwischen von Pictet[2]) und Rotschy ausführlich beschrieben worden. Es dürfte genügen, die früheren Angaben noch einmal kurz zusammenzufassen. Unter Benützung des β-Aminopyridins als Ausgangsmaterial geht die vollständige Synthese des Alkaloids der Reihe nach über die folgenden Verbindungen:

---

[1]) A. Pictet, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 1951 [1905].

[2]) A. Pictet und A. Rotschy, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 1225 [1904].

β-Aminopyridin $\xrightarrow{\text{Destillation mit Schleimsäure}}$
1-β-Pyridylpyrrol $\xrightarrow{\text{starkes Erhitzen}}$
2-β-Pyridylpyrrol $\xrightarrow{\text{K-Salz mit } JCH_3}$
1-Methyl-2-β-Pyridylpyrroljodmethylat $\xrightarrow{\text{Destillation mit Kalk}}$
1-Methyl-2-β-Pyridylpyrrol = Nikotyrin $\xrightarrow{\text{Einwirkung von J}}$
Jodnikotyrin = 1-Methyl-2-β-pyridyl-4-jodpyrrol $\xrightarrow{\text{Reduktion}}$
Dihydronikotyrin = 1-Methyl-2-β-pyridyl-pyrrolin $\xrightarrow[\text{des mit Sn + HCl}]{\text{Red. des Perbromi-}}$
Tetrahydronikotyrin = i-Nikotin $\xrightarrow{\text{Spaltung mit Weinsäure}}$
l-Nikotin.

Das synthetische l-Nikotin erwies sich mit dem in der Natur vorkommenden Alkaloid in allen Eigenschaften völlig identisch.

d-Nikotin.

Es wurde von Pictet und Rotschy als das zweite Produkt der Spaltung des synthetischen i-Nikotins isoliert und durch Kombination mit Linksweinsäure gereinigt. Sein spezifisches Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{20}$ ergab sich zu + 163,17°. Siedepunkt und spezifisches Gewicht stimmen mit denen des l-Nikotins völlig überein. Besonderes Interesse erregen

die physiologischen Eigenschaften der beiden aktiven Nikotine.

A. Mayor[1]) hat bei der physiologischen Prüfung der beiden aktiven Nikotine folgende Resultate erhalten: Sowohl beim Meerschweinchen als beim Kaninchen sind die Wirkungen äußerst verschieden, je nachdem Rechts- oder Linksnikotin zur Anwendung kommt. Vor allem ist festzuhalten, daß Linksnikotin eine zweimal stärkere allgemeine Giftigkeit besitzt als Rechtsnikotin, wenn man als Versuchstier das Meerschweinchen benützt und wässerige Lösungen unter die Haut einspritzt, welche 1% durch Salzsäure genau neutralisiertes Alkaloid enthalten. Für das Linksnikotin beträgt die tödliche Dosis bei Meerschweinchen von nicht über 300 g Gewicht 1 mg pro 100 g. Beim Rechtsnikotin braucht es 2 mg pro 100 g Gewicht, um den Tod herbeizuführen. Außerdem ist das Vergiftungsbild ganz bedeutend verschieden.

Pictet und Rotschy machen darauf aufmerksam (loc. cit.), daß in der verschiedenen Wirkung der beiden Nikotine auf den tierischen

[1]) A. Mayor, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 1233 [1904].

Organismus wohl ähnliche Verhältnisse vorliegen, wie im Verhalten optischer Antipoden gegen organisierte und nicht organisierte Fermente, welche besonders durch die Arbeiten von Pasteur und von E. Fischer bekannt geworden sind.

Die Reduktion des Metanikotins mit Natrium und absolutem Alkohol

wurde von Maas [1]) und Hildebrandt studiert. Es entsteht dabei ein Gemisch von Hexa- und Octohydrometanikotin. Die Trennung beider Verbindungen gelingt durch fraktionierte Wasserdampfdestillation, da sich die letztere leichter mit Wasserdampf verflüchtigt wie die erstere.

Das Hexahydro-metanikotin ist ein optisch inaktives, wasserhelles, bei 248 bis 250° siedendes Oel; $d_4^{20} = 0{,}9578$.

Das Octohydro-metanikotin bildet ebenfalls ein optisch inaktives, wasserhelles Oel und siedet bei 258,5 bis 260°; $d_4^{20} = 0{,}9173$.

Was die Konstitution dieser beiden Körper anbetrifft, so sind die Doppelbindungen in dem Pyridinkern gelöst und es kommen ihnen die nachstehenden Formeln zu:

CH, HC, C, HC, HC, CH, N, HC, CH₂ — HC, CH₂, N, H₃C, H

Metanikotin.

CH₂, H₂C, CH, H₂C, CH₂, NH, HC, CH₂ — HC, CH₂, N, H₃C, H

Hexahydrometanikotin.

CH₂, H₂C, CH, H₂C, CH₂, NH, H₂C, CH₂ — H₂C, CH₂, N, H₃C, H

Octohydrometanikotin.

Nicht uninteressant ist es, daß schließlich bei der Reduktion des Metanikotins derselbe Körper entsteht, wie bei der Reduktion

[1]) Maas, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 1831 [1905]. Maas u. Hildebrandt, ebenda 39, 3697 [1906].

des Nikotins. Denn das Octohydrometanikotin erwies sich identisch mit der Verbindung, die Blau[1]) bei der Reduktion des Nikotins erhalten und Octohydronikotin genannt hat. Auch Blau hat bewiesen, daß der Pyrrolidinring seiner Octoverbindung aufgesprengt ist, und nunmehr steht sicher, daß dieselbe als Metanikotinderivat aufzufassen ist.

Nikotein, Dihydronikotyrin, Nikotimin.

Gelegentlich der Bereitung einer größeren Menge des Nikotins fanden Pictet[2]) und und Rotschy, daß auch der Tabak mehrere Nebenalkaloide enthält, von welchen sie drei isolieren konnten: Nikotein, Nikotimin, Nikotellin. Sie schlossen aus dem Verhalten des Nikoteins, daß dasselbe ebenso wie das Nikotin die Kombination des Pyridinkernes mit einem hydrierten Pyrrolkerne enthält, und daß es sich von demselben in gleicher Weise unterscheidet, wie das Dihydronikotyrin, d. h. durch den Mindergehalt zweier Wasserstoffatome im Pyrrolkern und deren Ersatz durch eine doppelte Bindung. Es erschien ihnen am wahrscheinlichsten, daß der Base die Formel III und dem synthetischen Dihydronikotyrin die Formel I zukomme.

Bei näherer Prüfung der Frage ist nunmehr Pictet[3]) zu der Ueberzeugung gelangt, daß das Dihydronikotyrin die Formel III und das Nikotein die Formel II besitzt.

I Δ_4: HC=C(C . C)—CH_2—CH_2—N . CH_3 (Pyridinkern mit N)

II Δ_2: H_2C—CH=CH—N . CH_3—HC (C . HC) (Pyridinkern mit N)
Nikotein.

III Δ_3: HC=CH—CH_2—N . CH_3—HC (C . HC) (Pyridinkern mit N)
Dihydronikotyrin.

Beim Erhitzen seiner wässerigen Lösung mit Silberoxyd lagert sich Nikotein in Dihydronikotyrin um. Diese Unbeständigkeit des Nikoteins ist die Ursache, daß man dasselbe weder durch Oxydation des Nikotins, noch durch Reduktion des Nikotyrins erhalten kann.

[1]) Blau, Ber. d. d. chem. Ges. 26, 620 [1893].
[2]) Pictet und Rotschy, Ber. d. d. chem. Ges. 34, 696 [1901]. Compt. rend. de l'Acad. des sciences 132, 971.
[3]) Pictet, Arch. d. Pharm. 244, 375 [1906].

Die Isomerie des Nikotins und Nikotimins deutet Pictet (loc. cit.) durch die folgenden Formeln:

H_2C — CH_2
C . HC — CH_2
N . CH_3
N

Nikotin.

CH_2
H_2C — CH_2
C . HC — CH_2
NH
N

Nikotimin.

Außerdem ist noch anzuführen, daß Pictet *im Saft des Kentuckytabaks Pyrrolidin* C_4H_9N aufgefunden hat; er nimmt an, daß dasselbe im Tabak präexistiert.

II.

Alkaloide der Pyrrolidingruppe.

Alkaloide einiger mydriatisch wirkender Solanaceen.

Die nicht miteinander in Uebereinstimmung stehenden Beobachtungen von W. Schütte [1]) und O. Hesse [2]) über die Qualität und Quantität der in der Belladonnawurzel enthaltenen Mydriatika haben Ernst Schmidt [3]) veranlaßt, in Gemeinschaft mit Kircher die einzelnen Organe der Belladonnapflanze von neuem in dieser Richtung zu untersuchen.

Dabei hat sich ergeben, daß die Atropa Belladonna in allen ihren Organen als Mydriatikum im wesentlichen nur *Hyoscyamin* enthält, und zwar wurden gefunden: in trockenen, reifen Früchten 0,476 %, in unreifen Früchten 0,884 %, in Kelchen mit jungen Fruchtknoten 0,797 %, in reifen Samen des Handels 0,831 %, in der Blumen-

[1]) W. Schütte, Arch. d. Pharm. **229**, 492 [1892].

[2]) O. Hesse, Ann. d. Chem. **261**, 106 [1891].

[3]) Ernst Schmidt, Ueber die Alkaloide einiger mydriatisch wirkender Solanaceen. Arch. der Pharm. **243**, 303 [1905]. A. Kircher, Ueber die mydriatisch wirkenden Alkaloide einiger Daturaarten. Arch. d. Pharm. **243**, 309 [1905]. J. Feldhaus, Quantitative Untersuchung über die Verteilung des Alkaloids in den Organen von Datura Stramonium L. Arch. d. Pharm. **243**, 328 [1905].

krone 0,39 % Alkaloid. Es bleibt unentschieden, ob die abweichenden Resultate von Schütte und Hesse auf besondere Vegetationsbedingungen zurückzuführen sind.

Die von Kircher und von Feldhaus (loc. cit.) ausgeführte Untersuchung über den Alkaloidgehalt einiger Daturaarten hat als wichtigstes Ergebnis die Erkenntnis geliefert, daß Dutara Metel eine typische Skopolaminpflanze ist. Sie enthält in ihren krautigen Teilen als Hauptalkaloid reines *l-Skopolamin.* E. Schmidt weist (loc. cit.) besonders auf die praktische Bedeutung hin, welche demzufolge Datura Metel hat, da nach den Untersuchungen von R. Kobert reines l-Skopolamin den Augenärzten dringend zur Benutzung empfohlen wird.

Wirkung optisch isomerer Hyoscine[1]). Das linksdrehende Hyoscin wirkt zweimal stärker als die racemische Base auf die Endigungen der sekretorischen Nervenfasern der Speicheldrüsen und die hemmenden Herznerven. Auf das zentrale Nervensystem des Menschen und der Säugetiere wirken die linksdrehende und die racemische Base gleich ein. Dasselbe ist der Fall bei den motorischen Nerven des Frosches.

Skopolamin und Skopolin[2]).

Das Skopolin ist bekanntlich das Spaltungsprodukt des Skopolamins und es kommt ihm die empirische Formel $C_8H_{13}NO_2$ zu. Bei Vergleich derselben mit derjenigen des Skopolamins liegt die Annahme nahe, daß die erstere dieser Basen von der letzteren sich ableitet durch die Umwandlung einer CH_2-Gruppe in eine CO-Gruppe. E. Schmidt (loc. cit.) versuchte deshalb, die Gegenwart einer CO-Gruppe im Skopolin nachzuweisen, jedoch ohne Erfolg. Es gelang weder, das Skopolin mit Hydroxylamin, Phenylhydrazin, Semikarbazid oder Aminoguanidin in Reaktion zu bringen, noch durch Einwirkung von Benzaldehyd ein Dibenzalskopolin zu erhalten, noch durch Reduktion eine CHOH-Gruppe zu erzeugen.

Bei der erschöpfenden Methylierung des Skopolins erhielt E. Schmidt ein bisher nicht beobachtetes *Methylskopolin*, das in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 69 bis 70° kristallisiert.

Die Oxydation des Skopolins mittels Chromsäure in schwefelsaurer Lösung auf dem Wasserbade ergab neben Kohlendioxyd und Methylamin das *Skopoligenin* und *Pyridinmethylchlorid.* Bezüglich sonstiger Umwandlungen des Skopolins muß auf die Originalarbeit verwiesen werden.

---

[1]) R. Cushny und A. Roy Peebles, Journ. of Physiology **32**, 501 [1905].

[2]) Ernst Schmidt, Apoth.-Ztg. **20**, 669 [1905]; Arch. d. Pharm. **243**, 559 [1906].

Atropin und Kokain[1]).

Nach A. W. K. de Jong (loc. cit.) ist die Verringerung des Alkaloidgehaltes in den Blättern der Kokapflanze mit dem Alter durch ihr Größerwerden verursacht. Die Bildung der Alkaloide erfolgt hauptsächlich in dem Blatt am Gipfel. Beim Absterben des Blattes verringert sich der Alkaloidgehalt langsam, ohne auch im toten Blatt ganz verschwunden zu sein. Mit dem Alter der Pflanze ändert sich der Alkaloidgehalt der Blätter nicht. Mit dem Alter des Blattes geht Cinnamylkokain in Kokain über.

Die Frage nach der Konstitution dieser Alkaloide ist bekanntlich schon seit mehreren Jahren gelöst. Sie leiten sich von dem cyklischen Alkohole Tropin ab, wie es die nachfolgenden Formeln ausdrücken.

```
CH2———CH———CH2          CH2———CH———CH2
|      |     |           |      |     |
|     N.CH3  CH.OH       |     N.CH3  CH.O.CO—CH—C6H5
|      |     |           |      |     |         |
CH2———CH———CH2          CH2———CH———CH2         CH2.OH
      Tropin.                    Atropin =
                          Tropasäureester des Tropins.

      (2)   (3)
CH2———CH———CH.COOH       CH2———CH———CH.COOCH3
|      |     |           |      |     |   H
|     N.CH3  CH.OH (4)   |     N.CH3  C<
|      |     |           |      |     |   O.CO.C6H5
CH2———CH———CH2           CH2———CH———CH2
      (1)
    Ecgonin =                   Kokain =
β-Karbonsäure des Tropins.  Benzoylecgoninmethylester.
```

[1]) **Zusammenstellung der seit dem 1. Januar 1904 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** Gadamer und Amenomiya: Ueber die optischen Funktionen der asymmetrischen Kohlenstoffatome im Ecgonin. Arch. d. Pharm. **242**, 1 [1904]. — v. Braun: Ueber eine neue bequeme Darstellung der normalen Pimelinsäure. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3588 [1904]. — Henderson und Loewi: Ueber den Einfluß von Pilocarpin und Atropin auf die Durchblutung der Unterkieferspeicheldrüse. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. **53**, 62 [1905]. — A. W. K. de Jong, Die Wirkung von Brom auf Kokain. Rec. trav. chim. Pays-Bas **25**, 7 [1906]. — F. Vigier: Ueber das Kokainformiat. J. Pharm. Chim. [6] **23**, 97 [1906]. — Jowett und Hann, Darstellung und Eigenschaften einiger neuer Tropeine. J. Chem. Soc. London **89**, 357 [1906]. — Gonnermann: Ueber das Spaltungsvermögen von Leberhistozym und einiger Enzyme auf einige Glukoside und Alkaloide, Pflügers Arch. **113**, 168 [1906]. — A. W. K. de Jong, Die Alkaloide der Koka. Rec. trav. chim. Pays-Bas **25**, 233. Zentr.-Bl. **1906 II**, 804.

Bei der Konstitutionsaufklärung von Alkaloiden der Tropinreihe hat, wie wir früher ausführlich darlegten, der Abbau derselben zur normalen Pimelinsäure eine große Rolle gespielt. Es konnte daraus geschlossen werden, daß das Tropin die unverzweigte Kohlenstoffkette der Pimelinsäure enthält in Form des Kohlenstoffsiebenringes. Es mag deshalb hier erwähnt werden, daß es J. v. Braun[1]) gelungen ist, eine neue, außerordentlich bequeme *Synthese der Pimelinsäure* auszuarbeiten gelegentlich seiner wiederholt erwähnten Aufspaltungsversuche sekundärer, cyklischer Basen durch Halogenphosphor. Piperidin läßt sich durch Benzoylierung und Behandlung mit Phosphor-Pentachlorid oder -Pentabromid in 1,5-Dichlor- resp. 1,5-Dibrom-Pentan überführen; sowohl die Chlor- wie die Bromverbindung tauschen bei der Kondensation mit Cyankalium die beiden Halogenatome gegen Cyangruppen aus, und das entstehende Dicyanid liefert beim Verseifen glatt Pimelinsäure:

$$H_2C\left\langle\begin{matrix}CH_2\;CH_2\\ \\ CH_2\;CH_2\end{matrix}\right\rangle NH \longrightarrow H_2C\left\langle\begin{matrix}CH_2\;CH_2 . Cl(Br)\\ \\ CH_2\;CH_2 . Cl(Br)\end{matrix}\right. \longrightarrow$$

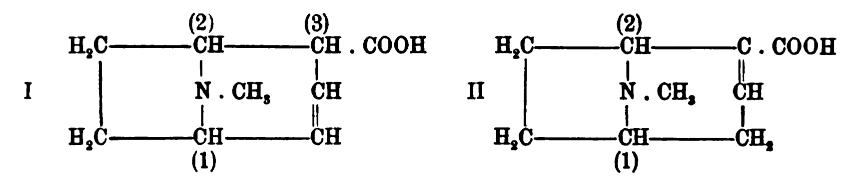
$$H_2C\left\langle\begin{matrix}CH_2\;CH_2 . CN\\ \\ CH_2\;CH_2 . CN\end{matrix}\right. \longrightarrow H_2C\left\langle\begin{matrix}CH_2\;CH_2 . COOH\\ \\ CH_2\;CH_2 . COOH\end{matrix}\right.$$

Die optischen Funktionen der asymmetrischen Kohlenstoffatome im Ecgonin.

Gadamer hat schon vor längerer Zeit festgestellt, daß im Ecgonin von den vier asymmetrischen Kohlenstoffatomen die Systeme 1 und 2 (vergl. die Formel auf S. 30) einander entgegengesetzt und zwar 1 links- und 2 rechtsdrehend wirken, während die optischen Funktionen der Systeme 3 und 4 zunächst noch fraglich geblieben waren. Mit Hilfe des Anhydroecgonins konnte nunmehr[2]) festgestellt werden, daß im l-Ecgonin beide Systeme 3 und 4 linksdrehend sein müssen, während im d-ψ-Ecgonin das System 3 links-, das System 4 rechtsdrehend sein muß. Die Untersuchungen haben auch Anhalts-

[1]) J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3588 [1904].
[2]) Gadamer und Amenomiya, Arch. d. Pharm. 242, 1 [1904].

punkte dafür ergeben, daß die Formel I für das Anhydroecgonin der ebenfalls möglichen Formel II vorzuziehen ist.



Ueber den Einfluß von Pilocarpin und Atropin auf die Durchblutung der Unterkieferspeicheldrüse haben Henderson und Loewi[1]) Untersuchungen angestellt. Dabei hat sich folgendes ergeben: Die Wirkung der Chordareizung auf die Gefäßerweiterung der Speicheldrüse ist nach vorhergehender Atropinisierung geringer. Die Ursache hiervon ist wahrscheinlich nicht Lähmung vasodilatierender Chordafasern, vielmehr Wegfall der Sekretion. Pilocarpin steigert in der Regel die Durchblutung, immer die Sekretion der Speicheldrüse. Beide Pilocarpinwirkungen werden durch Atropin vereitelt. Die vasodilatorische Wirkung des Pilocarpins ist wahrscheinlich bedingt durch die vasodilatorische Wirkung der bei der Drüsentätigkeit entstehenden Produkte.

M. Gonnermann[2]) untersuchte das *Spaltungsvermögen von Leberhistozym und einigen Enzymen auf Atropin und Kokain.* Atropin wird durch Leber umgesetzt. Pepsin war ohne Einfluß, dagegen wirkten Pankreatin und Trypsin. Ohne Einwirkung sind auch Emulsin, Maltin, Invertin und Invertase, umsetzend Tyrosinase. Aus Kokain wird durch Leber, Pankreatin, Trypsin, Emulsin, Tyrosinase Benzoesäure abgespalten, während Bact. coli commune, Pepsin, Maltin, Invertin und Invertase ohne Einfluß sind.

Ueber einige neue Tropeine.

Jowett und Hann[3]) haben versucht, festzustellen, ob ein Unterschied in der physiologischen Wirkung vorhanden ist zwischen einem Tropein, welches eine Laktongruppe enthält und der entsprechenden Oxysäure. Ein solcher ist nämlich zwischen Pilocarpin und Pilocarpsäure beobachtet worden.

Aus diesem Grunde wurden von ihnen verschiedene neue Tropeine dargestellt und geprüft, und wir heben von den Ergebnissen folgendes hervor. Terebyltropein (I) und Phtalidkarboxyltropein (II) wirken atropinartig auf das Herz ein; diese Wirkung geht verloren, wenn man die molekulare Menge Alkali zur Lösung zusetzt, also den Laktonring aufspaltet.

---

[1]) Henderson und Loewi, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. **53**, 62 [1905]. Zentr.-Bl. **1905 II**, 344.

[2]) M. Gonnermann, Pflügers Arch. **113**, 168 [1906].

[3]) Jowett und Hann, Proceed. Chem. Soc. **22**, 61. J. Chem. Soc. London 89, 357. Zentr.-Bl. **1906 I**, 1617.



I

$(CH_3)_2C$ —— $CH . CO . C_8H_{14}ON$

O —— CO —— CH_2

II

$CH—CO . C_8H_{14}ON$

O

CO

Aus der Tatsache, daß Terebyltropein deutlich mydriatisch wirkt, folgt auch, daß die Ladenburgsche Regel nicht streng zutrifft. Nach ihr muß bekanntlich ein Tropein, um mydriatisch wirken zu können, einen Benzolkern und ein fettes Hydroxyl an demselben Kohlenstoffatom enthalten, das die Karboxylgruppe trägt. Das ist aber beim Terebyltropein nicht der Fall. Immerhin läßt sich sagen, daß die von Ladenburg angegebenen Bedingungen besonders günstig für das Zustandekommen der mydriatischen Wirkung zu sein scheinen.

In jüngster Zeit haben Jowett und Pyman[1]) das Lacton des o-Carboxyphenylglyceryltropeins dargestellt. Es stand zu erwarten, daß dasselbe stark physiologisch wirksam sein würde, da es nicht nur ein Lacton ist, sondern auch der Ladenburgschen Regel entspricht. Ferner bereiteten sie das Isocumarincarboxyltropein und gewisse Alkylbromide dieser Tropeine und des Homatropins. Die physiologische Prüfung zeigte, daß diese Tropeine nur schwach mydriatisch sind, und daß ihre physiologische Wirksamkeit verloren geht, wenn man sie in die entsprechenden Oxysäuren überführt.

Daraus schließen die genannten Autoren, daß die Ladenburgsche Regel sich nicht aufrecht erhalten läßt, daß aber der Unterschied in der Aktivität zwischen einem Lacton und der zugehörigen Oxysäure von physiologischer Bedeutung ist.

Neuere Lokalanästhetika[2]).

Aus den im früheren Bericht näher behandelten Studien von A. Einhorn über den Zusammenhang zwischen Konstitution und physiologischer Wirkung organischer Verbindungen hatten sich wichtige Fingerzeige für die Darstellung von Lokalanästhetika ergeben.

---

[1]) Jowett und Pyman, Proceed. Chem. Soc. **22**, 317; J. Chem. Soc. London **91**, 92 [1907].

[2]) Man vergl. auch L. Spiegel, Chem.-Ztg. **31**, 323 [1907].

Es war zunächst festgestellt, daß zur Darstellung anästhesierender Verbindungen sowohl Ecgonin als auch die tetramethylierte Oxypiperidinkarbonsäure und die Amidooxybenzoesäuren dienen können, also stickstoffhaltige Oxykarbonsäuren, die den verschiedensten Körperklassen angehören. In ihnen muß das Karbohydroxyl COOH alkyliert sein.

Auf Grund dieser Ergebnisse hat man den p-Amino-m-oxybenzoesäuremethylester, das Orthoform, und den m-Amino-p-oxybenzoesäureäthylester, das Orthoform neu, in die Medizin eingeführt. Doch können dieselben nur als in Wasser schwer lösliche Pulver zur Einwirkung auf freiliegende Nervenendigungen, z. B. bei Brandwunden, Verwendung finden. Denn die löslichen Salze reizen wegen ihrer sauren Reaktion das Gewebe zu stark. Zur Vermeidung dieses Uebelstandes wurden Glykokollderivate hergestellt, von denen wir früher schon das Nirvanin, Diäthylaminoacetyl-p-amino-o-oxybenzoesäuremethylester, angeführt haben.

Weitere Untersuchungen haben gelehrt, daß die Hydroxylgruppe für die anästhesierende Wirkung derartiger Verbindungen nicht von ausschlaggebender Bedeutung ist. Deshalb wurde auf den Vorschlag von Ritsert der p-Aminobenzoesäure-äthylester

$$C_6H_4<\begin{matrix}NH_2 & [1] \\ COOC_2H_5 & [4]\end{matrix}$$

als Anästhesin und Subkutin (p-Phenolsulfosäuresalz) zur Anwendung gebracht.

Da aber allen diesen Verbindungen insbesondere die Tiefenwirkung abgeht, können sie nicht als wirkliche Ersatzmittel des Kokains betrachtet werden.

Mehr trifft das zu für eine Reihe von Verbindungen, welche Fourneau[1]) dargestellt hat und welche als Abkömmlinge von Aminoalkoholen aufzufassen sind. Von ihnen ist vor allem hervorzuheben das Stovain, das Chlorhydrat vom Benzoesäureester des Dimethylaminodimethyläthylkarbinols.

$$HCl\,.\,(CH_3)_2N\,.\,\begin{matrix}H_3C \\ H_2C\end{matrix}>\underset{\underset{C_2H_5}{|}}{C}-O\,.\,COC_6H_5$$

Stovain.

[1]) Fourneau, Compt. rend. **138**, 766 [1904]; J. Pharm. Chim. [6] **20**, 481 [1904].

Es wirkt schwächer anästhesierend als das Kokain, ist aber weniger toxisch als dieses und besitzt außerdem antithermische und bakterizide Eigenschaften. Fourneau erhielt es durch Benzoylierung des entsprechenden Alkohols, welcher durch Einwirkung von Aethylmagnesiumbromid auf Dimethylaminoaceton entsteht:

$$(CH_3)_2N.\overset{H_3C}{H_2C}>CO + C_2H_5MgBr \longrightarrow (CH_3)_2N.\overset{H_3C}{H_2C}>C<\begin{matrix}OMgBr\\C_2H_5\end{matrix} \longrightarrow$$

$$(CH_3)_2N.\overset{H_3C}{H_2C}>C<\begin{matrix}OH\\C_2H_5\end{matrix}$$

Von dem Stovain leitet sich durch Ersatz eines Wasserstoffatomes der zweiten an der CO-Gruppe haftenden Methyl- durch die Dimethylaminogruppe das Alypin[1]) ab, welches von den *Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer u. Co.* hergestellt wird. Es unterscheidet sich von dem Stovain, dem es in der Wirkung sehr ähnlich ist, vorteilhaft dadurch, daß seine Salze neutral reagieren.

$$\begin{matrix}(CH_3)_2N.H_2C\\(CH_3)_2N.H_2C\end{matrix}>\underset{\underset{C_2H_5}{|}}{C}-O.COC_6H_5 \qquad C_6H_4<\begin{matrix}NH_2\\CO.O.CH_2.CH_2.N(C_2H_5)_2\end{matrix}$$

Alypin. Novocain.

Ein weiteres Anästhetikum, das nicht unerwähnt bleiben soll, ist das von den *Farbwerken vorm. Meister Lucius und Brüning in Höchst* hergestellte Novocain[2]). Es leitet sich von dem oben angeführten Anästhesin ab durch Eintritt des Diäthylaminrestes für einen Wasserstoff der Aethylgruppe, ist also p-Aminobenzoesäurediäthylaminoäthylester.

Die drei eben genannten Substanzen stehen zwar in der Art und Weise wie sie anästhesierend wirken dem Kokain recht nahe und sind noch dazu weniger giftig wie dieses. Aber sie bewirken nicht wie das Kokain Verengerung der Blutgefäße, und diese Nebenwirkung des Kokains ist für gewisse Zwecke willkommen. Eine Substanz nun, welche diese Wirkung in hohem Grade aufweist, ist das Adrenalin, das wirksame Prinzip der Nebenniere. Es kommt ihm höchstwahrscheinlich die nachfolgende Formel zu[3]):

---

1) Impens, Deutsche med. Wochenschr. 31, 1154 [1905].

2) Braun, Deutsche med. Wochenschr. 31, 1667 [1905].

3) Jowett, Chem. Soc. 85, 197 [1904]; Pauly, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 1388 [1904]. Stolz, ebenda 4149. E. Friedmann, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 8, 95 [1906].

$$CH_3NH-CH_2-CH.OH$$

(Benzene ring with —OH and OH substituents)

Adrenalin.

Es ist gelungen, vom Brenzcatechin ausgehend, synthetisch Verbindungen herzustellen (F. Stolz loc. cit.), die qualitativ in ihren physiologischen Eigenschaften dem Adrenalin gleichen. Schmilzt man Brenzcatechin mit Chloressigsäure bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid zusammen, so erhält man Chloracetobrenzcatechin,

$$C_6H_3(OH)_2-CO.CH_2Cl;$$

es liefert mit Methylamin die Verbindung

$$C_6H_3(OH)_2-CO.CH_2.NHCH_3,$$

aus der durch Reduktion der CO-Gruppe zur CH.OH-Gruppe eine Substanz von der Zusammensetzung und Wirkung des Adrenalins entsteht.

Ein geringer Zusatz von Adrenalin zu den eben behandelten Lokalanästhetika hat nun einen überraschenden Einfluß. Er verleiht denselben nicht nur die ihnen fehlende Nebenwirkung des Kokains — Verengerung der Blutgefäße — sondern er verstärkt noch, sowohl bei ihnen als auch beim Kokain selbst, die anästhesierende Wirkung und setzt gleichzeitig die Giftigkeit herab[1]. Besondere Bedeutung hat das für ein neues Anwendungsgebiet des Kokains und seiner gleichwertigen Ersatzmittel. Es ist das die sogenannte *Lumbalanästhesie:* Injektion der Lösung in das Lendenmark bedingt völlige Empfindungslosigkeit der unteren Körperhälfte, so daß selbst größere Operationen in der Bauchhöhle ohne Allgemeinnarkose ausgeführt werden können.

Auch auf das wegen großer Giftigkeit bisher wenig benützte Holocain von der Formel

$$CH_3.C\begin{cases}=N-C_6H_4.OC_2H_5\\-NH-C_6H_4.OC_2H_5\end{cases}$$

soll Zusatz von Adrenalin günstig wirken.

[1]) Zeigan, Therap. Monatsh. 1904.

Anhang:

Spartein [1]).

Bei einer Untersuchung über die Ursache der Lupinenkrankheit Schafe isolierte G. Liebscher [2]) aus dem Samen der gelben ɩpine zwei Alkaloide: das sauerstoffhaltige, kristallisierende Lupinin ɩd das sauerstofffreie flüssige Lupinidin. Mit diesem beschäftigte sich eine Reihe von Forschern in eingehenden Untersuchungen. Zunächst leitete G. Baumert [3]) für das Lupinidin die Formel $C_8H_{15}N$ ab, die später in den Untersuchungen von G. Campani und S. Grimaldi [4]), ferner von E. Schmidt und L. Berend [5]) sowie von E. Schmidt und C. Gerhard [6]) Bestätigung fand.

Neuerdings haben R. Willstätter und W. Marx [7]) die Untersuchung des Lupinidins wieder aufgenommen. Sie fanden bei der Analyse der Base — bei den älteren Untersuchungen war die Analyse der Salze vorgezogen worden — daß die Formel der Base nicht $C_8H_{15}N$ sondern $C_{15}H_{26}N_2$ ist, mit der auch der Siedepunkt der Base (ca. 311 bis 314°) im Einklang steht. Die Formel fand Bestätigung bei der Bestimmung des Molekulargewichtes nach der kryoskopischen Methode. Und weiterhin erwies sich das Lupinidin als identisch mit dem ebenso zusammengesetzten Spartein, das J. Stenhouse [8]) im Jahre 1851 aus dem Besenginster, der ebenfalls zur Familie Papilionaceae gehört, gewonnen hat. Das gleichzeitige Vorkommen von Spartein und Lupinin in der gelben Lupine macht es wahrscheinlich, daß zwischen beiden Alkaloiden konstitutionelle Beziehungen bestehen.

Unsere Kenntnis von dem Alkaloidgehalt der verschiedenen Lupinenarten, den E. Schmidt [9]) und seine Schüler gründlich unter-

---

[1]) Obgleich noch keineswegs sicher feststeht, daß dieses Alkaloid den Pyrrolidinkern enthält, dürfte seine Einreihung an dieser Stelle doch zweckmäßig sein.

[2]) Berichte des landwirtschaftl. Instit. der Univ. Halle a. S. I, 2. Heft, 53 [1880].

[3]) Landwirtschaftl. Versuchsstationen **30**, 295 u. **31**, 139 [1884]. Ann. d. Chem. **224**, 321 [1884]; **225**, 365 [1884]; **227**, 207 [1885].

[4]) Gazz. chim. **21**, 432 [1891].

[5]) Arch. d. Pharm. **235**, 262 [1897].

[6]) Arch. d. Pharm. **235**, 342 [1897].

[7]) Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 2351 [1904].

[8]) Ann. d. Chem. **78**, 1 [1851].

[9]) E. Schmidt und Mitarbeiter, Arch. d. Pharm. **235**, 192 [1897]; **242**,

sucht haben, ist nun wesentlich vereinfacht und geklärt. Es kommen vor:

1. Lupinin, $C_{10}H_{19}ON$, in Lupinus luteus und Lupinus niger.

2. Spartein, $C_{15}H_{26}N_2$, in Lupinus luteus, Lupinus niger.

3. Lupanin, $C_{15}H_{24}ON_2$, und zwar in racemischer und linksdrehender Form, in Lupinus albus, Lupinus angustifolius, Lupinus perennis.

Die Auffindung des Sparteins in der gelben Lupine bietet auch praktisches Interesse im Hinblick auf die Lupinenkrankheit der Schafe, deren Ursachen noch nicht genügend aufgeklärt worden sind.

Willstätter und Marx betonen (loc. cit.), daß dem Spartein höchst wahrscheinlich ein bicyklisches, gesättigtes Ringsystem zu Grunde liegt[1]).

Weitere Arbeiten von R. Wackernagel und R. Wolffenstein[2]) bestätigen diese Ansicht.

Diese Forscher haben zunächst einige unrichtige, von F. B. Ahrens stammende Angaben über das Spartein richtiggestellt.

Spartein ist eine gesättigte Base und läßt sich nicht, wie Ahrens angegeben hat, zu einer sekundären Base reduzieren[3]). Es enthält, wie das auch schon Herzig und Meyer[4]) entgegen den Angaben von Ahrens festgestellt haben, keine freie Methylgruppe am Stickstoff. Bei der Oxydation mit Wasserstoffperoxyd liefert das Spartein eine Verbindung von der Formel: $C_{15}H_{16}N_2O_2$, welche von Ahrens „Dioxyspartein" genannt wurde und die beiden Sauerstoffatome als Hydroxyle enthalten sollte. Zweifellos enthält aber das Alkaloid die Sauerstoffatome am Stickstoff doppelt gebunden, denn durch die verschiedensten Reduktionsmittel wie schweflige Säure, wie Zink und Salzsäure, läßt Dioxyspartein sich äußerst leicht wieder in das Spartein überführen. Demzufolge wird das Dioxyspartein nunmehr richtiger als „Sparteinoxyd" bezeichnet werden müssen.

Schließlich haben Wackernagel und Wolffenstein noch eine Beobachtung gemacht, der sie für die Konstitutionserschließung des Sparteins besondere Wichtigkeit beimessen. Das Spartein gibt näm-

409 [1904]. Bergh, ebenda 416. Man vergl. auch E. Schulze, Zeitschr. für physiol. Chem. 41, 474 [1904].

[1]) Man vergl. auch Semmler, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 2428 [1904].

[2]) R. Wackernagel und R. Wolffenstein, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3238 [1904].

[3]) Moreaux und Valeur konnten ebenfalls nicht zu einem Reduktionsprodukt des Spartein gelangen; man vergl. Journ. de Pharm. et de Chim. 18, 508 [1903].

[4]) Monatsh. f. Chem. 15, 613; 16, 599.

lich, sowohl für sich erhitzt als mit Zinkstaub zusammen, in leichtester Weise die intensive Pyrrolreaktion mit Fichtenholz. Die genannten Autoren schließen daraus, daß Spartein neben dem von verschiedenen Forschern festgestellten Pyridinring[1]) auch einen Pyrrolring enthalte.

Diese Schlußfolgerung erscheint uns vorerst etwas gewagt. Denn die Pyrrolreaktion, welche vor nunmehr 21 Jahren von L. Knorr in Vorschlag gebracht worden ist zum Nachweis von Pyrrolabkömmlingen und γ-Diketonen, hat durch Untersuchungen aus der Neuzeit sehr an diagnostischem Wert verloren. Es wurde nämlich von mehreren Seiten nachgewiesen, daß verschiedene Verbindungen, welche gar keinen Pyrrolkern enthalten — z. B. Amidodiphensäuren — die sogenannte Pyrrolreaktion geben, d. h. einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan intensiv rot färben.

Für die Konstitution des Sparteins ergibt sich nunmehr nach Wackernagel und Wolffenstein folgendes Gesamtbild:

Im Spartein liegt ein gesättigtes System vor. Das eine Stickstoffatom darin muß in einem Piperidinring, das andere soll in einem Pyrrolidinring enthalten sein. Die Stickstoffatome sind bitertiär, ohne daß eine freie Alkylgruppe an denselben haftet. Da nun das molekulare Verhältnis der Kohlenstoffatome zu den Wasserstoffatomen ein solches ist, daß das Sparteinmolekül keine offene Seitenkette haben kann, so müssen mindestens vier Ringe im Sparteinmolekül vorliegen. Da ferner ein aromatischer Ring im Spartein ausgeschlossen ist, denn das Vorhandensein eines solchen hätte in den Oxydationsprodukten des Alkaloids in irgend einer Form zum Ausdruck kommen müssen, da außerdem der Siedepunkt des Sparteins für ein 4-Ringsystem äußerst niedrig ist, so kommt dem Spartein wohl ein bicyklisches, gesättigtes Ringsystem zu.

So scheint es denn Wackernagel und Wolffenstein, daß der beste Ausdruck für die Konstitution des Sparteins, der allen bisherigen Reaktionen Rechnung trägt, eine Formel sei, in der zwei Norhydrotropidinringe durch eine Methylengruppe miteinander verknüpft sind.

Willstätter[2]) und Marx haben die Oxydation des Sparteins durch Chromsäure näher studiert. Aus der Tatsache, daß es sich in schwefelsaurer Lösung gegen Permanganat beständig erweist, leiteten sie den oben angeführten Schluß ab, daß es gesättigt ist. Auch gegen Chromsäure fanden sie das Alkaloid recht wider-

[1]) Bernheimer, Gaz. chim. Ital. 18, 451; Bamberger, Ann. d. Chem. 235, 368; Peratoner, Gaz. chim. Ital. 22, 555.

[2]) Willstätter und Marx, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 1772 [1905].

standsfähig. Erst in stark schwefelsaurer Lösung und in der Hitze greift das Oxydationsmittel an und liefert ein Gemisch, aus dem drei Hauptprodukte isoliert werden konnten.

1. Eine schön kristallisierende Verbindung vom Schmelzpunkt 153 bis 154°. Sie hat die Formel $C_{15}H_{24}N_2$ und wird Spartyrin genannt. Es unterscheidet sich charakteristisch vom Spartein, namentlich durch sein Verhalten gegen Permanganat. Gegen dieses ist es in schwefelsaurer Lösung unbeständig; das gesättigte Alkaloid ist also merkwürdigerweise zu einer ungesättigten Base oxydiert worden. Die Reaktion ist wohl so zu verstehen, daß das Spartein an einem tertiären Kohlenstoffatom hydroxyliert worden ist zu einem Alkohol, der beim Erhitzen in der stark schwefelsauren Lösung Wasser verloren hat, nach dem Schema:

$$\begin{matrix}C\\C\end{matrix}\!\!>\underset{H}{C}-\underset{H}{C}\!\!< \longrightarrow \begin{matrix}C\\C\end{matrix}\!\!>\underset{OH}{C}-\underset{H}{C}\!\!< \longrightarrow \begin{matrix}C\\C\end{matrix}\!\!>C=C\!\!<$$

2. Eine Base $C_{15}H_{24}ON_2$ vom Schmelzpunkt 87,5°, die sich als identisch erwies mit dem Oxy-spartein von Ahrens[1]). Sie ist isomer mit d- und r-Lupanin, die in verschiedenen Lupinenarten vorkommen. Wahrscheinlich liegt im Oxyspartein ein (dem Pinol und Cineol ähnliches) Oxyd vor. Aus der Bildung von Oxyspartein läßt sich bezüglich der Struktur die Folgerung ableiten, daß im Spartein zwei tertiäre Kohlenstoffatome enthalten sein werden. Man versteht den Uebergang in Oxyspartein am besten, wenn man an zwei solchen Kohlenstoffatomen Hydroxylierung annimmt und darauffolgende Wasserabspaltung aus dem ditertiären Glykoll. Bei der Bildung von Oxyspartein ist Spartyrin kein Zwischenprodukt, es wird zwar von Chromsäure-Schwefelsäure sehr leicht oxydiert, aber nicht zu Oxyspartein.

3. Neben den Basen Spartyrin und Oxyspartein, aber nicht aus diesen, entsteht eine Verbindung $C_{15}H_{24}O_4N_2$, die weder basisch reagiert noch saure Funktion aufweist. Bei weiterer Einwirkung von Chromsäure verwandelt sie sich in eine ähnlich indifferente Substanz von der Formel $C_{12}H_{22}O_4N_2$.

Willstätter und Marx halten es für verfrüht, nähere Ansichten über die Konstitution des Sparteins zu äußern. Sie bestreiten die Angabe von Wackernagel und Wolffenstein, daß Spartein in leichtester Weise die intensive Pyrrolreaktion zeige (siehe oben), und halten es für ausgeschlossen, daß Spartein ein Tropanderivat ist.

---

[1]) Ahrens, Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 1095 [1891]; **25**, 3607 [1892].

Noch von anderen Forschern liegen Untersuchungen über Spartein vor, auf die wir indessen hier nicht weiter einzugehen brauchen. Es dürfte genügen, dieselben in nachfolgendem zusammenzustellen.

Scholtz und Pawlicki: Die Halogenalkyladditionsprodukte des Sparteins. Arch. d. Pharm. **242**, 513 [1904]; Zentr.-Bl. **1904 II**, 1412. — Scholtz: Ueber die Halogenalkylate. Arch. d. Pharm. **244**, 72; Zentr.-Bl. **1906 I**, 1358. — Moureu und Valeur: Ueber das Spartein. Einwirkung von Jodmethyl. Compt. rend. **140**, 1601; Zentr.-Bl. **1095 II**, 262. — Stereoisomerie der beiden Jodmethylate. Compt. rend. **140**, 1645; Zentr.-Bl. **1905 II**, 337. — Einwirkung von Jodäthyl. Compt. rend. **141**, 49; Zentr.-Bl. **1905 II**, 495. — Symmetrischer Charakter des Moleküls. Compt. rend. **141**, 117; Zentr.-Bl. **1905 II**, 636. — Hydrate des Methyl-, Dimethyl- und Trimethylsparteiniums. Compt. rend. **141**, 261; Zentr.-Bl. **1905 II**, 773. — Ueber das Spartein. Bull. Soc. Chim. Paris [3] **33**, 1234 [1905]; Zentr.-Bl. **1906 I**, 245. — Einwirkung von Jodmethyl-α- und α'-Jodmethylat. Bull. Soc. Chim. Paris [3] **33**, 1237 [1905]; Zentr.-Bl. **1906 I**, 245. — Jodhydrat und Jodhydrate des α- und α'-Jodmethylats. Bull. Soc. Chim. Paris [3] 1244 [1905]; Zentr.-Bl. **1906 I**, 245. — Einwirkung der Hitze auf die Jodhydrate des α- und α'-Jodmethylats. Bull. Soc. Chim. Paris [3] **33**, 1252 [1905]; Zentr.-Bl. **1906 I**, 245. — Einwirkung von Jodäthyl-α- und α'-Jodäthylate. Bull. Soc. Chim. Paris [3] **33**, 1255; Zentr.-Bl. **1906 I**, 244. — Jodhydrate der Jodäthylate. Bull. Soc. Chim. Paris [3] **33**, 1261 [1905]; Zentr.-Bl. **1906 I**, 246. — Einwirkung von Jodäthyl auf das α-Jodmethylat und von Jodmethyl auf das α-Jodäthylat. Bull. Soc. Chim. Paris [3] **33**, 1264 [1905]; Zentr.-Bl. **1906 I**, 246. — — Hydrate des Methyl-, Dimethyl- und Trimethylsparteiniums. Bull. Soc. Chim. Paris [3] **33**, 1266. J. Pharm. Chim. [6] **22**, 529 [1905]; Zentr.-Bl. **1906 I**, 246. — Ueber die Konstitution des Sparteins. Bull. Soc. Chim. Paris [3] **33**, 1274. J. Pharm. Chim. [6] **22**, 531 [1905]; Zentr.-Bl. **1906 I**, 246. — Ahrens: Notiz über Oxyspartein. Ber. **38**, 3268 [1905].

III.

Alkaloide der Chinolingruppe.

Chinin und Cinchonin [1]).

In früheren Berichten haben wir die von den Chinaalkaloiden abstammenden „Toxine" eingehend besprochen. Es wurde hervor-

[1]) **Zusammenstellung der seit 1. Januar 1904 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** M. Christensen: Ueber Bromderivate von Chinaalkaloiden und über die entsprechenden wasserstoffärmeren Verbindungen. Zentr.-Bl. **1904 I**, 179, 1447. **1905 I**, 457. — P. Rabe und Denham: Notiz über eine Jodmethylatspaltung in saurer Lösung. Ber. **37**, 1674 [1904]. — W. Königs: Ueber β-Aethyl-chinuclidin. Ber. **37**, 3244 [1904]. — Skraup und Zwerger: Weitere Untersuchungen über die Cinchoninisobasen. Monatsh. f. Chem. **25**, 894 [1904]. — H. Carette: Untersuchung über einige Chininsalze. J. Pharm. Chim. **20**, 347 [1904]. Zentr.-Bl. **1904 II**, 1742. — K. Kaas:

gehoben, welche Bedeutung die von W. v. Miller und Rohde[1]) durchgeführte Umlagerung des Cinchonins zum Cinchotoxin für die Konstitutionsaufklärung der Chinaalkaloide hat.

In Analogie zu dieser Umlagerung tritt die von Rabe und Denham[2]) beobachtete Tatsache, daß die Aufspaltung des Cinchoninjodmethylats zu Methylcinchotoxin sich nicht nur in *alkalischer* sondern auffälligerweise auch in *essigsaurer* Lösung vollzieht. Der Vorgang ist, wenn man die unten zu besprechende Rabesche Formel des Cinchonins zu Grunde legt, durch folgendes Schema auszudrücken:

$$
\begin{array}{lllll}
 & CH_2 \text{——} & CH\text{—}CH\,.\,CH:CH_2 & & \\
 & | & \;|\qquad\;\; | & & \\
 & | & CH_2 \quad\; | & & \\
 & CH_2 & \;|\qquad\;\; | & & \\
 & | & CH_2 \quad\; | & & \\
 & | & \;|\qquad\;\; | & & \\
[C_9H_6N]\text{—} & C(OH)\text{—} & N\text{——}CH_2 & & \\
 & & J \quad CH_3 & & \\
 & & \text{Cinchoninjodmethylat.} & &
\end{array}
= JH +
\begin{array}{lll}
 & CH_2\text{—} & CH\text{—}CH\,.\,CH:CH_2 \\
 & | & \;|\qquad\;\; | \\
 & | & CH_2 \quad\; | \\
 & CH_2 & \;|\qquad\;\; | \\
 & | & CH_2 \quad\; | \\
 & | & \;|\qquad\;\; | \\
[C_9H_6N]\text{—} & CO & N\text{——}CH_2 \\
 & & \;| \\
 & & CH_3 \\
 & & \text{Methylcinchotoxin.}
\end{array}
$$

Zur Konstitution des β-i-Cinchonicins. Monatsh. f. Chem. **25**, 1145 [1904]. — G. Rohde und C. Schwab: Ueber die Einwirkung von Jodmethyl auf die Isonitrosoverbindungen des Cinchotoxins und Chinotoxins. Ber. **38**, 306 [1905]. — Carlo Erba: Ueber das neutrale Chininchlorhydrat. J. Pharm. Chim. [6] **20**, 580. Zentr.-Bl. **1905 I**, 457. — K. Kaas: Zur Konstitution des α-Isopseudo- und des β-Isocinchonicins. Monatsh. f. Chem. **26**, 119 [1905]. — P. Rabe und K. Ritter: Ueber Abkömmlinge des Merochinens. Ber. **38**, 2770 [1905]. — Königs und Bernhart: Ueber β, γ-Diäthyl-pyridin, β, γ-Diäthylpiperidin und β-Aethyl-chinuclidin. Ber. **38**, 3049 [1905]. — **W. Königs: Ueber das Merochinen und über die Konstitution der Chinaalkaloide.** Ann. **347**, 143 [1906]. — P. Piccinini: Ueber die therapeutische Verwendung des Chininformiats. Zentr.-Bl. **1906 II**, 351. — St. von Horoszkiewicz und H. Marx: Ueber die Wirkung des Chinins auf den Blutfarbstoff nebst Mitteilung einer einfachen Methode zum Nachweis von Kohlenoxyd im Blut. Berl. klin. Wochenschr. **1906**, 1156. Chem.-Ztg. **30**, 357 [1906]. — **P. Rabe: Zur Kenntnis der Chinaalkaloide. Erste Abhandlung. Ueber die Spaltung des Isonitrocinchotoxins.** Ann. **350**, 180 [1906]. — P. Rabe: Ueber Abkömmlinge des Cincholoipons. Ber. **40**, 2013 [1907]. — P. Rabe u. Ackermann: Notiz über die Einwirkung von Salpetersäure auf Cinchonin. Ber. **40**, 2016 [1907]. — Rohde und Antonaz: Beiträge zur Kenntnis der Chinaalkaloide. Ber. **40**, 2329 [1907]. — W. Königs: Ueber die Oxime des N-Methylcinchotoxins und N-Methylcinchotintoxins und deren Umlagerung durch die Beckmannsche Umlagerung. Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2873 [1907].

[1]) W. v. Miller und Rohde, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1187, 1279 [1894]; **28**, 1056 [1895]; **33**, 3214 [1900].

[2]) Rabe und Denham, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1674 [1904]; Ann. d. Chem. **350**, 189 [1906].

Die Aufspaltung in essigsaurer Lösung eignet sich gut zur Bereitung größerer Mengen des Methylcinchotoxins, besonders wenn man der Reaktionsflüssigkeit noch Natriumacetat hinzufügt.

Die Toxine, also Cinchotoxin, Methylcinchotoxin etc. liefern durch Uebergang der Gruppe

$$-CH_2-CO- \text{ in } -C{=}(NOH)-CO-$$

leicht Monoisonitrosoverbindungen, wenn man sie der Einwirkung äquimolekularer Mengen von Natriumäthylat und Amylnitrit unterwirft [1]).

Diese Isonitrosoverbindungen sind es, welche neuerdings für die Konstitutionsaufklärung der Chinaalkaloide Bedeutung zu erlangen scheinen.

P. Rabe hat nämlich eine Modifikation der von Königs angenommenen, im vorhergehenden Bericht eingehend begründeten Konstitutionsformel der Chinaalkaloide in Vorschlag gebracht. Hauptsächlich auf Grund der von ihm und Ritter bewerkstelligten Spaltung des Isonitrosocinchotoxins bezw. des N-Methyl- und N-Aethylisonitrosocinchotoxins in Cinchoninsäure einerseits und das Nitril des einfachen oder N-alkylierten Merochinens anderseits.

Bevor wir hierauf näher eingehen, sei folgendes angeführt:

W. Königs [2]) hat als Gesamtergebnis aus seinen Untersuchungen sowie aus denjenigen von W. v. Miller und Z. Skraup die nachfolgenden Formeln für Cinchonin und Chinin abgeleitet

```
            CH                                    CH
          / | \                                 / | \
    H2C    CH2   CH . CH : CH2            H2C    CH2   CH . CH : CH2
     |      |     |                        |      |     |
  HO . C   CH2   CH2                    HO . C   CH2   CH2
     |  \   |   /                          |  \   |   /
     |      N                              |      N
     |                                     |
     |—CH2                                 |—CH2
        |                                     |
        C     CH                              C     CH
      //  \  /  \\                          //  \  /  \\
   HC       C     CH                     HC       C     C . OCH3
    |       ||     |                      |       ||     |
   HC       C     CH                     HC       C     CH
     \\   /   \  //                        \\   /   \  //
        N      CH                             N      CH
     Cinchonin        nach Königs.          Chinin
```

---

[1]) W. v. Miller und Rohde, Ber. d. d. chem. Ges. 33, 3214 [1900]. Rohde und Schwab, ebenda 38, 306 [1905].

[2]) Zur eingehenden Orientierung sei verwiesen auf die zusammenfassende

Die Existenzmöglichkeit einer Kohlenstoffbrücke, wie sie obige Formeln zwischen dem p-Kohlenstoff- und dem Stickstoffatom enthalten, hat neuerdings Königs auf synthetischem Wege erwiesen.

Synthese des β-Aethylchinuclidins[1]).

Als Chinuclidin bezeichnet Königs die nachfolgende hypothetische Base,

CH
H_2C CH_2 CH_2
H_2C CH_2 CH_2
N

welche eine Brücke von zwei Kohlenstoffatomen zwischen dem Stickstoff und dem γ-Kohlenstoffatom des Piperidins enthält.

Ein Derivat derselben, das β-Aethylchinuclidin, haben Königs und Bernhart (loc. cit.) auf zweierlei Weise dargestellt: einerseits ausgehend vom γ-Methyl-β-äthylpyridin, anderseits aus dem durch Abbau der Chinaalkaloide erhaltenen Cincholoipon.

1. γ-Methyl-β-äthylpyridin wurde zunächst mit 1 Mol. Formaldehyd kondensiert zu dem Monomethylol-β-collidin,

$$CH_2(OH) . CH_2 . C_5H_3(C_2H_5)N.$$

Bei der Reduktion desselben mit Natrium und Alkohol entsteht das Monomethylolhexahydro-β-collidin (Formel I), und aus diesem durch Kochen mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor das Jodhydrat der jodhaltigen Base von der Formel II. Letzteres kann mit Leichtigkeit in das β-Aethylchinuclidin übergeführt werden, indem man die jodhaltige Base vorsichtig in Freiheit setzt und die ätherische Lösung einige Zeit stehen läßt. Dabei tritt das an dem Kohlenstoff gebundene Jodatom mit dem Imidwasserstoff aus unter Bildung des Jodhydrates des tertiären β-Aethylchinuclidins.

I: $CH . CH_2 . CH_2 . OH$ / H_2C $CH . C_2H_5$ / H_2C CH_2 / NH ⟶

II: $CH . CH_2 . CH_2 . J$ / H_2C $CH . C_2H_5$ / H_2C CH_2 / NH ⟶

Abhandlung von W. Königs: „Ueber das Merochinen und über die Konstitution der Chinaalkaloide." Ann. 347, 143 [1906].

[1]) Königs, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3244 [1904]; Königs und Bernhart, ebenda 38, 3049 [1905].

$$\begin{array}{ccc} & CH & \\ H_2C & CH_2 & CH.C_2H_5 \\ H_2C & CH_2 & CH_2 \\ & N & \end{array}$$

2. Eine optisch-aktive Form des β-Aethylchinuclidins bildet sich, wenn man das durch Abbau der Chinaalkaloide erhaltene Cincholoipon (III) esterifiziert, den Aethylester mit Natrium und Alkohol reduziert, das dabei gebildete mit dem Monomethylolhexahydro-β-collidin stereoisomere Alkin mit Jodwasserstoff und Phosphor kocht und die so entstandene jodhaltige Base $C_9H_{18}JN$ in ätherischer Lösung stehen läßt. Damit ist die Stellung des Karboxyls im Cincholoipon und im Merochinen, welch letzteres ja durch Reduktion in ersteres übergeführt werden kann, endgültig festgestellt.

$$\text{III}\quad \begin{array}{ccc} & CH.CH_2.CO_2H & \\ H_2C & & CH.C_2H_5 \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array} \longrightarrow \begin{array}{ccc} & CH.CH_2.CH_2OH & \\ H_2C & & CH.C_2H_5 \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array} \longrightarrow \begin{array}{ccc} & CH & \\ H_2C & CH_2 & CH.C_2H_5 \\ H_2C & CH_2 & CH_2 \\ & N & \end{array}$$

Für die früher von **Königs** aufgestellten Konstitutionsformeln von Cincholoipon (III) und Merochinen (IV), jenen beiden wichtigen Derivaten der Chinabasen, ist nunmehr der Beweis auf analytischem wie auf synthetischem Wege erbracht.

$$\text{IV}\quad \begin{array}{ccc} & CH.CH_2.CO_2H & \\ H_2C & & CH.CH{=}CH_2 \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array} \qquad \text{V}\quad \begin{array}{c} COOH \\ \text{(Chinolinring)} \\ N \end{array}$$

Ableitung der neuen Formel für die Chinaalkaloide[1]).

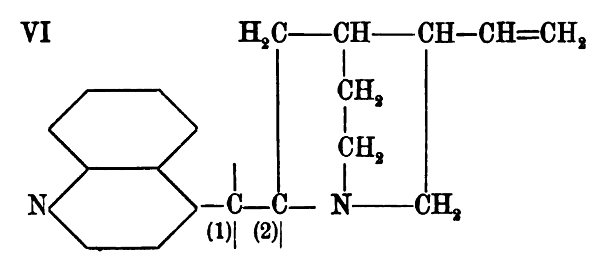
Wir führen die Erörterung am Cinchonin durch und sie ist dann ohne weiteres auf Chinin und die Stereoisomeren zu übertragen.

[1]) P. Rabe, Ann. d. Chem. **350**, 180 [1906].

Bei der Oxydation mittels Chromsäure zerfällt das Cinchonin bekanntlich in Cinchoninsäure (Formel V, S. 45) und Merochinen (IV),

$$C_{19}H_{22}N_2O + O_3 = C_{10}H_7O_2N + C_9H_{15}O_2N.$$

Die beiden Kohlenstoffatome, welche in den Oxydationsprodukten Cinchoninsäure und Merochinen in Gestalt von Karboxylgruppen vorliegen, müssen im Cinchonin direkt miteinander verknüpft sein. Somit ergibt sich zunächst unter gleichzeitiger Berücksichtigung früher erörterter Untersuchungen für das Cinchonin folgendes Schema:



Die Tatsache, daß bei der Oxydation das im Cinchonin ursprünglich vorhandene Hydroxyl zum Verschwinden kommt und gleichzeitig das eine der beiden tertiären Stickstoffatome in das sekundäre des Merochinens verwandelt wird, deutet darauf hin, daß außer der Lösung der Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung noch eine andere, tief eingreifende Veränderung sich vollzieht.

Welcher Art diese Veränderung ist, das zeigten die Untersuchungen von W. v. Miller und Rohde. Sie haben, wie in früheren Berichten eingehend dargelegt worden ist, ergeben, daß sich das Cinchonin beim Kochen mit verdünnter Essigsäure in ein Iminoketon, Cinchotoxin genannt, umlagert unter Sprengung einer Kohlenstoff-Stickstoffbindung:

```
C                C
|      |         |    |
C(OH)—N   ——→    CO   NH
|      |         |    |
C                C
```

Somit ist bezüglich des auffälligen Verlaufes der Oxydation von Cinchonin zu Chinchoninsäure zu schließen, daß ein Kohlenstoffatom, welches der Träger des alkoholischen Hydroxyls und mit einem Stickstoffatom direkt verbunden ist, zum Karboxyl der Cinchoninsäure oder des Merochinens oxydiert wird. Dieser Schlußfolgerung nach kommen zwei verschiedene Formeln für das Cinchonin in Betracht:

Die auf S. 43 angeführte, von Königs befürwortete Formel des

Cinchonins, bei welcher das C-Atom 1 Schema VI die Verknüpfung der „beiden Hälften" des Cinchonins vermittelt, selbst aber außerhalb der beiden Ringsysteme steht.

Ferner die nachfolgende Formel,

```
                    CH2——CH——CH–CH=CH2
                    |    |    |
                    |    CH2  |
                    CH2  |    |
                    |    CH2  |
                    |    |    |
     N<(C9H6)>——————C————N————CH2
                    |
                    OH
```

Chinchonin nach Rabe

bei welcher das C-Atom 1 auch die Verknüpfung der „beiden Hälften" vermittelt, dabei aber selbst Glied eines bicyklischen Ringsystems ist. Diese Formel wird von Rabe (loc. cit.) befürwortet auf Grund von Ergebnissen, die er erhielt bei der

Spaltung der Isonitrosocinchotoxine.

Es entstehen hierbei neben Cinchoninsäure Nitrile. So zerfällt das von v. Miller und Rohde [1]) gewonnene Isonitrosomethylcinchotoxin bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid und der nachfolgenden Behandlung mit Wasser, also bei der sogenannten Beckmannschen Reaktion, in Chinchoninsäure und das Nitril des Methylmerochinens, das Isonitrosocinchotoxin in Cinchoninsäure und das Nitril des Merochinens, das Isonitrosoäthylcinchotoxin in Cinchonin- und das Nitril des Aethylmerochinens:

```
                                   CH2——CH——CH–CH=CH2
                                   |    |    |
                     COOH          |    CH2  |
   C19H21O2N3   =    |         +   |    |    |
                     C9H6N         |    CH2  |
                                   |    |    |
                                   CN   NH———CH2
   Isonitroso-     Chinchonin-     Nitril des Merochinens.
   cinchotoxin     säure
```

Diese Spaltungen lassen bemerkenswerte Schlußfolgerungen zu bei Berücksichtigung früherer Studien von Beckmann [2]). Hiernach er-

[1]) v. Miller und Rohde, Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 3214 [1900]; Rohde und Schwab, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 306 [1905].

[2]) Beckmann, Ann. d. Chem. **274**, 4 [1893]; **296**, 280 [1897]; Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 306 [1894].

hält man nämlich aus α-Benzilmonoxim bei der Behandlung mit Phosphorpentachlorid als erstes faßbares Reaktionsprodukt Benzoylbenzimidchlorid, welches beim Erhitzen oder beim Erwärmen mit Sodalösung in Benzonitril und Benzoylchlorid (bezw. Benzoesäure) zerfällt:

$$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ \| \\ C_6H_5-C-CO-C_6H_5 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N-CO-C_6H_5 \\ \| \\ C_6H_5-C-Cl \end{array}$$

$$\longrightarrow \begin{array}{c} N \\ ||| \\ C_6H_5-C \end{array} + \begin{array}{c} CO-C_6H_5 \\ | \\ Cl \end{array}$$

Daraus kann gefolgert werden, daß im Isonitrosocinchotoxin das Karbonyl nicht durch Vermittlung des Restes — C(NOH) — sondern direkt am Chinolinkern haftet, wie es nachfolgende Formeln veranschaulichen:

$$\begin{array}{rccccccl} & CH_2 & - & CH & - & CH & - & CH{=}CH_2 \\ & | & & | & & | & & \\ & | & & CH_2 & & | & & \\ & C(NOH) & & | & & | & & \\ & | & & CH_2 & & | & & \\ & | & & | & & | & & \\ [C_9H_6N]- & CO & & NH & - & CH_2 & & \end{array}$$

Isonitrosocinchotoxin [1])

$$\begin{array}{rccccccl} & CH_2 & - & CH & - & CH & - & CH{=}CH_{20} \\ & | & & | & & | & & \\ & | & & CH_2 & & | & & \\ & CH_2 & & | & & | & & \\ & | & & CH_2 & & | & & \\ & | & & | & & | & & \\ [C_9H_6N]- & CO & & NH & - & CH_2 & & \end{array}$$

Cinchotoxin

$$\begin{array}{rccccccl} & CH_2 & - & CH & - & CH & - & CH{=}CH_2 \\ & | & & | & & | & & \\ & | & & CH_2 & & | & & \\ & CH_2 & & | & & | & & \\ & | & & CH_2 & & | & & \\ & | & & | & & | & & \\ C_9H_6N- & C & - & N & - & CH_2 & & \\ & | & & & & & & \\ & OH & & & & & & \end{array}$$

Cinchonin.

Zur endgültigen Entscheidung zwischen diesen Formeln und den von Königs aufgestellten bedarf es noch weiterer experimenteller Klärung. Aber schon jetzt lassen sich einige Tatsachen anführen, welche zu Gunsten der Rabeschen Auffassung sprechen: So kann im Cinchotoxin nur *eine* Methylengruppe nitrosiert werden [2]) selbst bei Anwendung eines großen Ueberschusses von Amylnitrit. Das steht im Einklang mit obiger Formel, während nach derjenigen von Königs

[1]) C_9H_6N bedeutet in diesen Formeln den Chinolinkern.

[2]) W. v. Miller und Rohde, Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 3214 [1900].

mit dem Atomkomplexe $—CH_2—CO—CH_2$ der Eintritt von *zwei* Isonitrosogruppen in das Molekül zu erwarten wäre.

Sie wird ferner gestützt durch die Resultate, welche Königs erhielt, als er das Oxim des N-Methylcinchotoxins der Beckmannschen Umlagerung unterwarf[1]). Es ist — um die für diese Diskussion wichtigen Gruppen hervortreten zu lassen — die Formel des N-Methylcinchotoxins

nach Königs: $C_9H_6N . CH_2 . CO . CH_2 . C_8H_{14}N$ [2]),
nach Rabe: $C_9H_6N . CO . CH_2 . CH_2 . C_8H_{14}N$.

Nach Königs sollte man erwarten aus dem Oxim

$$\begin{array}{c} NOH \\ \ddot{}\\ C_9H_6N . CH_2 . C . CH_2 . C_8H_{14}N \end{array}$$ entweder

I. $C_9H_6N . CH_2 . NH \vdots CO . CH_2 . C_8H_{14}N$ oder

II. $C_9H_6N . CH_2 . CO \vdots NH . CH_2 . C_8H_{14}N$

und als Spaltungsprodukte

nach I. $C_9H_6N . CH_2 . NH_2 + COOH . CH_2 . C_8H_{14}N$,
nach II. $C_9H_6N . CH_2\, COOH + NH_2 . CH_2 . C_8H_{14}N$.

Nach Rabe sollte man erwarten aus dem Oxim

$$\begin{array}{l} NOH \\ C_9H_6N . \ddot{C} . CH_2 . CH_2 . C_8H_{14}N \end{array}$$ entweder

I. $C_9H_6N . NH \vdots CO . CH_2 . CH_2 . C_8H_{14}N$ oder

II. $C_9H_6N . CO \vdots NH . CH_2\, CH_2 . C_8H_{14}N$

und als Spaltungsprodukte

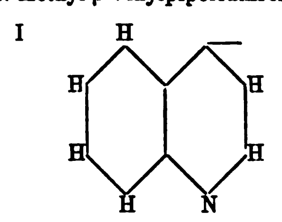
nach I. $C_9H_6N . NH_2 + COOH . CH_2 . CH_2 . C_8H_{14}N$
nach II. $C_9H_6N . COOH + NH_2 . CH_2 . CH_2 . C_8H_{14}N$.

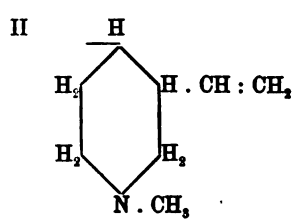
Die bis jetzt erhaltenen Resultate sprechen zu Gunsten der

---

1) Königs, Ber. d. d. chem. Ges. 40, 648 [1907].

2) In diesen Formeln bedeutet C_9H_6N den Chinolinkern I, die Gruppe $C_8H_{14}N$ den N-Methyl-β-Vinylpiperidinrest II







Rabeschen Auffassung[1]). Das Oxim des N-Methylcinchotoxins gibt bei der Beckmannschen Umlagerung Cinchoninsäure, daneben γ-Amidochinolin, wie es obige Ableitung für die Rabesche Cinchotoxinformel voraussehen läßt. Die der zweiten Hälfte des N-Methylcinchotoxins entsprechenden Spaltungsprodukte sind erst vor kurzem isoliert worden [2]).

Die Formel von Königs erklärt dahingegen gut den Abbau des Cinchens zu Merochinen und Lepidin durch Hydrolyse, während dessen Erklärung mit Hilfe der Rabeschen Formel auf Schwierigkeiten stößt.

Eine endgültige Entscheidung zwischen den beiden Formulierungsweisen kann also noch nicht getroffen werden.

Strychnin und Brucin[3]).

Ueber Strychninoxyd und Isostrychnin.

Bei der Behandlung des Strychnins mit Wasserstoffsuperoxyd erhielten Pictet und Mattisson [4]) eine Reihe von Oxydations-

[1]) Auch die in allerjüngster Zeit von Rohde und Antonaz (Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2329 [1907]) bei Versuchen zur oxydativen Spaltung des Isonitrosomethylchinotoxins erhaltenen Resultate stützen diese Auffassung.

[2]) Königs, Bernhart u. Ibele, Ber. **40**, 2873 [1907].

[3]) **Zusammenstellung der seit 1. Januar 1904 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** L. Martin: Einwirkung von Brom auf Strychnin. Bull. Soc. Chim. Paris [3] **31**, 386. Zentr.-Bl. **1904 I**, 1279. — Babák und K. Chodounsky: Physiologische Wirkungen der Curarealkaloide. Zentr.-Bl. f. Physiol. 18, 282. Zentr.-Bl. **1904 II**, 720. — Minunni und Ciusa: Einwirkung von Chlor auf Brucin in Eisessiglösung. Gaz. chim. ital. **34**, 361. Zentr.-Bl. **1905 I**, 103. — Minunni und Ferulli: Neue Untersuchungen über Chlorderivate des Strychnins. Gaz. chim. ital. **34** II, 364. Zentr.-Bl. **1905 I**, 103. — G. Baudran: Wirkung von Calciumpermanganat auf die Alkaloide, speziell auf das Strychnin. Compt. rend. **139**, 1000. Zentr.-Bl. **1905 I**, 263. — Berthelot und Gaudechon: Thermochemische Untersuchungen des Strychnins und Brucins. Compt. rend. **140**, 753. Zentr.-Bl. **1905 I**, 1261. — A. Pictet und M. Mattisson: Ueber Strychninoxyd. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 2782 [1905]. — A. Bacovescu und A. Pictet: Ueber Isostrychnin. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 2787 [1905]. — H. Beckurts: Ueber die Einwirkung von Brom auf Strychnin. Arch. d. Pharm. **243**, 493 [1905]. — Reynolds und Sutcliffe: Die Trennung des Brucins vom Strychnin. Einfluß der salpetrigen Säure bei der Oxydation durch Salpetersäure. J. Soc. Chem. Ind. **25**, 512. Zentr.-Bl. **1906 II**, 463. — E. H. Farr und R. Wright: Das Salpetersäureverfahren für die Bestimmung des Strychnins. Pharmaceutical Journal [4] **23**, 83. Zentr.-Bl. **1906 II**, 825. — A. Pictet und G. Jenny: Ueber Brucinoxyd. Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 1172 [1907].

[4]) Pictet und Mattisson, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 2782 [1905].

produkten, teils basischer, teils saurer Natur. Unter denselben fällt insbesondere eines wegen seiner für die weitere Untersuchung angenehmen Eigenschaften auf. Es bildet große, farblose Prismen und seine Zusammensetzung entspricht der Formel

$$C_{21}H_{22}N_2O_3 + 3H_2O.$$

Der Schmelzpunkt liegt bei 207° für die wasserhaltige und bei 216 bis 217° für die wasserfreie Verbindung. Das spezifische Drehungsvermögen beträgt im Mittel $[\alpha]_D = -1{,}75°$.

Der Körper enthält 1 Atom Sauerstoff mehr als das Strychnin und ist deshalb Strychninoxyd genannt worden. Aus seinen Eigenschaften geht hervor, daß er in die Klasse der Aminoxyde gehört, von denen ja eine größere Anzahl in verschiedenen Reihen der organischen Basen heute bekannt sind, und die durch die gemeinsame Gruppe ⋮ N : O charakterisiert sind. Da das Strychnin nur ein basisches Stickstoffatom enthält und durch die Versuche von Auerbach und Wolffenstein[1]) an den Acylpiperidinen bewiesen worden ist, daß der Stickstoff der Gruppe : N . CO . R zur Addition von Sauerstoff nicht befähigt ist, so erhält das Strychninoxyd, unter Zugrundelegung der Tafelschen Strychninformel, folgende Formel:

$$\begin{matrix} CO \diagdown \\ | \quad (C_{20}H_{22}O) \vdots N : O. \\ N \diagup\!\!\diagup \end{matrix}$$

Wie alle Aminoxyde gibt Strychninoxyd seinen Sauerstoff leicht ab.

Die subkutane Einspritzung des Strychninoxyds oder seines Chlorhydrates bewirkt ähnliche Erscheinungen wie die des Strychnins, doch mit dem Unterschiede, daß die krampferregende Wirkung ziemlich abgeschwächt ist, während die paralysierende Wirkung intensiver hervortritt. Die Giftigkeit ist erheblich kleiner als die des Strychnins. Die letale Dosis beträgt, auf 100 g Körpergewicht berechnet, beim Frosch 0,016 bis 0,020 g, beim Meerschweinchen 0,006 bis 0,0072 g.

Aus der Existenz des Strychninoxydes kann man bezüglich der Konstitution des Strychnins denselben Schluß ziehen, wie er bereits früher von J. Tafel aus anderen Beobachtungen abgeleitet worden ist[2]). Es haben sich nämlich bis jetzt nur diejenigen tertiären Basen (Trialkylamine, N-Alkylpiperidine, Dimethylanilin, Tropin, Nikotin) in Aminoxyde überführen lassen, bei denen der Stickstoff an drei verschiedene Kohlenstoffatome gebunden ist. Man darf also annehmen, daß

---

[1]) Auerbach und Wolffenstein, Ber. d. d. chem. Ges. 32, 2507 [1889].
[2]) J. Tafel, Ann. d. Chem. 301, 294 [1898].

diese Bedingung auch beim basischen Stickstoff des Strychnins erfüllt ist. Da man nun weiß, daß kein Alkylrest an diesem Stickstoff hängt, so wird dadurch sehr wahrscheinlich gemacht, daß derselbe gleichzeitig zwei Ringsystemen angehört, wie es ja bei mehreren anderen Alkaloiden der Fall ist.

Es ist noch zu erwähnen, daß auch Brucin mit Wasserstoffperoxyd ein schön kristallisiertes Oxyd $C_{23}H_{26}N_2O_5 + 4\frac{1}{2} H_2O$ liefert [1]).

Es schmilzt im wasserhaltigen Zustand bei 124 bis 125°, wasserfrei bei 199° unter Zersetzung. Das spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D = -1,63°$. Die Farbreaktionen des Brucinoxyds (mit Salzsäure, Zinnchlorür, Schwefelammonium, schwefliger Säure, Kaliumbichromat) sind die gleichen wie diejenigen des Brucins selbst.

Es ist, ebenso wie Strychninoxyd, eine paralysierende, curareähnlich wirkende Substanz. Die von Strychnin und Brucin hervorgerufenen Krampferscheinungen fehlen hier vollständig. Auch ist der Toxizitätskoeffizient stark herabgedrückt. Die letale Dosis befindet sich, für Meerschweinchen, auf 100 g Körpergewicht berechnet, zwischen 0,065 und 0,070 g, während sie beim Brucin (für Kaninchen) 0,0012 g beträgt.

Eine weitere neue Beobachtung in der Strychninchemie wurde von Bacovescu und Pictet [2]) gemacht. Sie fanden, daß das Strychnin durch Erhitzen mit Wasser in zugeschmolzenen Röhren auf 160 bis 180° in Isostrychnin umgewandelt wird.

Dasselbe kristallisiert aus Benzol in kleinen, glänzenden Nadeln und schmilzt bei 214 bis 215°. Sein Geschmack ist ebenso intensiv bitter wie der des Strychnins.

In der *physiologischen Wirkung* besteht ein ganz gewaltiger Unterschied zwischen Strychnin und Isostrychnin. Letzteres ist ein dem Curare ähnlich wirkendes Gift. Man kann es viel besser mit dem Brucin als mit dem Strychnin vergleichen.

Strychnin—Brucin—Isostrychnin—Curare bilden eine fortlaufende Reihe, in welcher die krampferregende Wirkung vom ersten zum letzten Gliede abnimmt, während die die motorischen Nervenendigungen lähmende Wirkung in der gleichen Reihenfolge zunimmt [3]). Der Zusammenhang des Isostrychnins mit Strychnin und dessen Um-

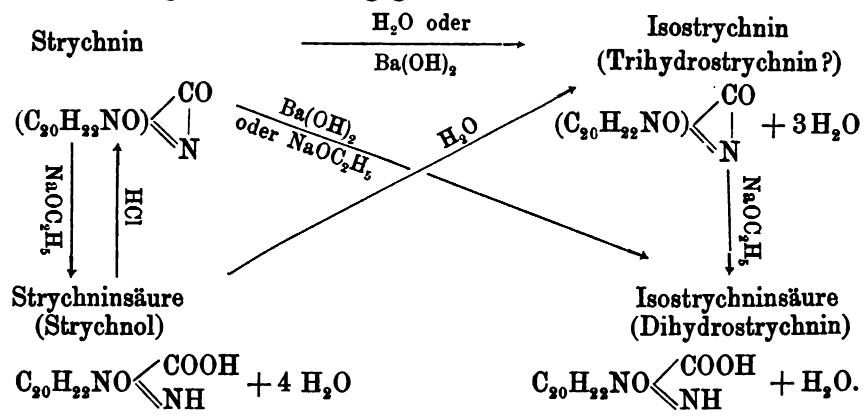
[1]) A. Pictet und G. Jenny, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 1172 [1907].

[2]) Bacovescu und Pictet, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 2787 [1905].

[3]) Man vergl. auch Babák und Chodounsky, Zentr.-Bl. f. Physiol. 18, 282 [1904].



wandlungsprodukten wird durch nachfolgendes von Bacovescu und Pictet am genannten Orte gegebenes Schema erläutert.



Strychninsäure
(Strychnol)

$C_{20}H_{22}NO\langle^{COOH}_{NH} + 4\,H_2O$

Isostrychninsäure
(Dihydrostrychnin)

$C_{20}H_{22}NO\langle^{COOH}_{NH} + H_2O.$

Minuni und seine Mitarbeiter haben (loc. cit.) die Einwirkung von Chlor auf Strychnin und Brucin näher studiert. Nach pharmakologischen Versuchen von G. Coronedi erwiesen sich die Chlorhydrate von Tetrachlorstrychnin und von Hexachlorbrucin als ungiftige und für Versuchstiere (Hunde) ganz unschädliche Substanzen [1].

Thermochemische Untersuchungen des Strychnins und Brucins [2]. Für Strychnin ergab sich nach drei Versuchen in der kalorimetrischen Bombe die molekulare Verbrennungswärme zu 2 689 000 kal. bei konstantem Volumen und 2 685 900 kal. bei konstantem Druck. Die Bildungswärme aus den Elementen beträgt daher 53 600 kal. Frisch gefälltes Stychnin verwandelt sich in die kristallinische wasserfreie Base unter Entwicklung von 3000 bis 3500 kal.

Die molekulare Verbrennungswärme von Brucin ist 2 931 503 kal. bezw. 2 933 500 kal., seine Bildungswärme aus den Elementen 132 600 kal., also beträchtlich größer als die von Strychnin. Die Differenz ist ungefähr ebenso groß wie zwischen Chinin und Cinchonin.

Die Trennung des Brucins vom Strychnin [3]. Wenn Salpetersäure unter geeigneten Bedingungen auf ein Gemisch von Strychnin und Brucin einwirkt, wird das Brucin in nicht basische, stark gefärbte Substanzen zersetzt, während Strychnin unverändert bleibt. Auf diese Weise können beide Alkaloide voneinander getrennt werden.

---

[1] Gazz. chim. ital. **34 II**, 361. Zentr.-Bl. **1905 I**, 103.

[2] Berthelot und Gaudechon, Compt. rend. **140**, 753 [1905].

[3] Reynolds und Sutcliffe, J. Soc. Chem. Ind. **25**, 512; Zentr.-Bl. **1906 II**, 463; Farr und Wright, Pharmaceutical Journal [4] **23**, 83; Zentr.-Bl. **1906 II**, 825.

Reine salpetrige Säure scheint ohne Einwirkung auf Brucin zu sein, bei Gegenwart von Salpetersäure beschleunigt sie dagegen dessen Oxydation. Für die Bestimmung des Strychnins ergibt sich folgendes: Auf eine Gesamtmenge von 0,4 g Alkaloid soll die einwirkende Lösung wenigstens 7% Salpetersäure enthalten. Die Reaktion muß nach 10 Minuten unterbrochen werden. Die Temperatur soll 25° nicht übersteigen. Zum Ausfällen des Strychnins wird zweckmäßig Natronlauge oder Kalilauge benützt. Die Salpetersäure soll als Säure von der Dichte 1,42 zugesetzt werden. Bei Anwendung verdünnter Säure fügt man eine Spur Nitrit bei.

IV.

Alkaloide der Isochinolingruppe.

Papaverin[1]).

Tetramethoxybenzylisochinolin.

```
          O . CH3
          |
          C                                      CH    CH
        /   \\                                  //  \ C /  \\
   HC//       \C . O . CH3              HC//      ||       \C . O . CH3
     ||        |                          |       ||        |
   HC\\       //CH                        N\\     ||       //C . O . CH3
        \   //                                \\  / C \  //
          C-----------------CH2------------------C       CH
```

[1]) **Zusammenstellung der seit 1. Januar 1904 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** Decker und Klauser: Ueber Papaveriniumbasen. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 520 [1904]. — Pschorr: Ueberführung des Papaverins in eine vom Phenanthren sich ableitende Isochinolinbase. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1926 [1904]. — M. Freund und H. Beck: Beitrag zur Kenntnis des Papaverins. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3321 [1904]. — M. Freund: Versuche zur Herstellung von Alkaloiden der Isochinolinreihe. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3334 [1904]. — H. Decker und R. Pschorr: Ueber die Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf Cyklaminone. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3396 [1904]. — H. Decker: Ueber Papaveriniumbasen. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3809 [1904]. — H. Decker und O. Koch: Ueber Papaveriniumbasen. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 1739 [1905]. — C. Reichard: Beiträge zur Kenntnis der Alkaloidreaktionen (Berberin). Pharm. Zentr.-H. **47**, 473 [1906]. Zentr.-Bl. **1906 II**, 364.

Ueberführung des Papaverins in eine vom Phenanthren sich ableitende Isochinolinbase[1]).

Die Natur des Papaverins als ein Isochinolinderivat ist durch die in früheren Berichten eingehend erörterten, schönen Untersuchungen von Guido Goldschmiedt über die Konstitution dieses Alkaloids mit Sicherheit erwiesen.

Zwischen dem Papaverin und dem Apomorphin bestehen nach Untersuchungen von Pschorr und seinen Schülern recht nahe konstitutionelle Beziehungen, wie aus nachfolgenden Formelbildern ersichtlich ist.

Papaverin. Apomorphin.

Es erschien deshalb möglich, von Derivaten der ersteren Base zu solchen der letzteren zu gelangen. Der Weg hierzu bot sich in der von Pschorr ausgearbeiteten und vielfach angewandten Synthese von Phenanthrenderivaten, welche bekanntlich darauf beruht, daß o-Aminostilbene über ihre Diazoverbindungen in Phenanthrenderivate übergeführt werden können:

Als Ausgangsmaterial für einen analogen Uebergang vom Papaverin in ein Phenanthrenderivat mußte demnach ein Amino- bezw. Nitroabkömmling des Papaverins benützt werden, bei welchem der Substituent sich ebenfalls in Orthostellung zur Kohlenstoffbrücke befand.

Ein solches Nitroderivat liegt nun in dem vor längerer Zeit von

[1]) R. Pschorr, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 1926 [1904].

Hesse[1]) beschriebenen Nitropapaverin vom Schmelzpunkt 186 bis 187° vor, denn die Oxydation des Jodmethylates dieser Verbindung ergab *symmetrische* Nitroveratrumsäure (I), während die Spaltung mit Alkali 6-Nitro-3,4-dimethoxytoluol (II) und 6,7-Dimethoxy-N-methylisochinolon (III) liefert:

CH_2 $N<^{CH_3}_{J}$ I

CH_3O CH $COOH$

CH_3O NO_2 CH Oxydation → CH_3O

CH_3O NO_2

CH_3O N . CH_3

OCH_3 III OC CH

↓ Spaltung mit Alkali. CH

II CH_3

CH_3O +

CH_3O CH_3O

NO_2 OCH_3

Durch Reduktion des Nitropapaverins läßt sich die entsprechende Aminoverbindung, das o-Aminopapaverin vom Schmelzpunkt 143° erhalten. Es gelingt jedoch nicht, über die Diazoverbindung die gewünschte Kohlenstoffkondensation herbeizuführen, da die Diazoverbindung unter Wasserverlust rasch in das Anhydroprodukt IV übergeht, aus welchem der Diazostickstoff nicht zu entfernen ist.

CH_2 N IV CH N

CH_3O CH_3O

$-H_2O$ → N

CH_3O CH_3O

N_2OH N

CH_3O CH_3O

OCH_3 OCH_3

[1]) Hesse, Ann. d. Chem. Suppl. VIII, 292.

Um einer intramolekularen Anhydrisierung des Papaverinderivates vorzubeugen, ersetzte Pschorr die störende Methylengruppe durch Karbonyl. Er stellte durch Nitrieren von Papaveraldin oder Oxydieren von o-Nitropapaverin das o-Nitropapaveraldin (V) vom Schmelzpunkt 199 bis 200° dar und reduzierte es mit Schwefelammonium zu o-Aminopapaveraldin vom Schmelzpunkt 171 bis 172°. Durch Diazotieren dieser Base und Verkochen der Diazoniumsalzlösung entstand ein Produkt, das nicht zu reinigen war.

V
CH_3O CO N CH
CH_3O CH
NO_2
CH_3O
OCH_3

Die Bildung eines Phenanthrenabkömmlings ließ sich erst erreichen als o-Nitropapaverinchlormethylat mit Zinn und Salzsäure zu o-Aminotetrahydro-N-Methylpapaverin (VI) vom Schmelzpunkt 145° reduziert und die aus dieser Base entstehende Diazoverbindung mit Kupferpulver behandelt wurde. Es entstand so die Base VII,

VI
CH_2 H $N.CH_3$
CH_3O CH_2
CH_3O CH_2
NH_2
CH_3O
OCH_3

→

VII
H_2 H $N.CH_3$
CH_3O CH_2
CH_3O CH_2
CH_3O
OCH_3

welche die Bezeichnung Phenanthreno-N-Methyltetrahydropapaverin erhalten hat. Sie bildet einen zähen, braunen Sirup und liefert ein in gelblichen Prismen kristallisierendes Jodmethylat vom Schmelzpunkt 215°.

Da, wie A. Pictet und Athanasescu gezeigt haben, durch

Reduktion von Papaverinchlormethylat das (d + l) Laudanosin entsteht, läßt sich die Base VI (S. 57) auch als (d + l) Amino-laudanosin bezeichnen.

Ueber Papaveriniumbasen und Isopapaverinbasen[1]).

Die aus den Papaverinhalogenalkylaten erhältlichen Basen waren trotz mehrfacher Untersuchung von verschiedenen Forschern in ihrer Struktur und Zusammensetzung bisher nicht aufgeklärt.

Stransky[2]) nahm an, daß hier wirkliche Ammoniumbasen (Papaveriniumbasen) wie z. B. die Verbindung I vorlägen, resp. deren Anhydride, aus zwei Molekülen durch Wasseraustritt entstanden. Claus und Kassner[3]) gaben an, Basen erhalten zu haben, die um ein Molekül Wasser ärmer sind; sie erteilten denselben den Namen Alkyliden-Papaverine und wir führen als Beispiel das Benzylidenpapaverin von der Formel II an.

CH_3O, CH_3O, $N<^{CH_2 . C_6H_5}_{OH}$, CH_2, OCH_3, OCH_3

I

N-Benzylpapaveriniumhydroxyd nach Stransky.

CH_3O, CH_3O, $N : CH . C_6H_5$, CH_2, OCH_3, OCH_3

II

Benzylidenpapaverin von Claus.

Auf Grund der bekannten Studien von Decker über die cyklischen Ammoniumbasen stand jedoch zu erwarten, daß sich zunächst wahre quartäre Ammoniumhydroxyde (III) bilden, die sich in die Oxyhydrobasen oder Carbinolbasen (IV) umlagern würden. Versuche mit Papaverin-jodmethylat und -benzylchlorid ergaben nun, daß die

[1]) Decker und Klauser, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 520 [1904]; Decker, Ber. 37, 3809 [1904]; Decker und Koch, Ber. 38, 1739 [1905].

[2]) Stransky, Monatsh. f. Chem. 6, 751 [1888].

[3]) Claus und Kassner, Journ. prakt. Chem. [2] 56, 321 [1898].

ätherlöslichen Umwandlungsprodukte dieser Halogenalkylate keine Carbinolbasen sind, sondern, der Clausschen Angabe entsprechend, ein Molekül Wasser weniger enthalten. Die Konstitution dieser Verbindungen wird jedoch nicht durch die Claussche Formel II wiedergegeben. Vielmehr liegen, wie die Formel V erkennen läßt, tertiäre ungesättigte Basen vor, indem sich die Hydroxylgruppe des zuerst entstandenen normalen Carbinols mit dem Wasserstoffatom der benachbarten Methylengruppe abspaltet.

III
CH_3O · CH_3O · $N<^{CH_3}_{OH}$ · CH_2 · OCH_3 · OCH_3

Ammoniumhydroxyd.

⇄

IV
CH_3O · CH_3O · $N.CH_3$ · —OH · CH_2 · OCH_3 · OCH_3

Carbinolbase.

⇄

V
CH_3O · CH_3O · $N.CH_3$ · CH · OCH_3 · OCH_3

N-Methylisopapaverin.

Die so entstehenden tertiären, ungesättigten Basen kann man sich abgeleitet denken von einer hypothetischen, dem Papaverin isomeren, ungesättigten und sekundären Base von der Formel

CH_3O · CH_3O · NH · CH · OCH_3 · OCH_3

Isopapaverin.

Sie wird zur Vereinfachung der Nomenklatur als Isopapaverin bezeichnet. Ein direkter Beweis für die eben angeführte Konstitution der Isopapaverinbasen ergibt sich aus deren Verhalten bei der Oxydation. Das N-Benzylisopapaverin z. B. wird hierbei gespalten nach folgendem Schema:

CH_3O · CH_3O · $N.C_7H_7$ · CH · OCH_3 · OCH_3

N-Benzylisopapaverin.

CH_3O · CH_3O · $N.C_7H_7$ · O

Dimethoxylbenzylisochinolon.

CHO · OCH_3 · OCH_3

Methylvanillin.

COOH · OCH_3 · OCH_3

Veratrumsäure.

HO · HO · $N.C_7H_7$ · O

Dioxybenzylisochinolon.

Die Rückbildung der normalen quartären Papaveriniumsalze aus den Alkylisopapaverinen und Säuren ist dann wie folgt zu deuten

$$C:C.N.R \longrightarrow C:C.\overset{}{\underset{H\quad X}{N}}.R \longrightarrow \underset{H}{C}.C:\underset{X}{N}.R,$$

d. h. die doppelte Bindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen und die additiven Valenzen des dreiwertigen Stickstoffs verhalten sich wie ein konjugiertes System von Restvalenzen.

Interessant ist, daß, wie schon Claus beobachtet hat, die Alkylisopapaverinbasen sich in Wasser zu den stark alkalischen, farblosen Alkylpapaverinhydroxyden lösen (V ⟶ III S. 59). Beim Einengen der Lösung scheiden sich wiederum die Isopapaverinbasen aus (III ⟶ V). Der Mechanismus dieser Reaktion, die also umkehrbar ist, kann aufgefaßt werden als Anlagerung von Wasser an die doppelte C:C-Bindung unter Entstehung der Carbinolbasen (V ⟶ IV) und Uebergang der letzteren in die Ammoniumbasen (IV ⟶ III).

Der Vorgang stellt also eine neue Bildungsweise quartärer Ammoniumhydroxyde dar, bestehend in der Anlagerung von Wasser an ungesättigte tertiäre Basen.

Das Isopapaverin ist nach der vorstehenden Formel als chinoide Form des Papaverins aufzufassen und damit steht auch die gelbe Farbe der sich von ihm ableitenden Basen in Einklang.

Aehnliche Verhältnisse wie die eben geschilderten hat K. Brunner bei den Indoliniumbasen beobachtet. Das quartäre Ammoniumhydroxyd geht ebenfalls in eine tertiäre, ungesättigte Base unter Wasserabspaltung über, und diese bildet mit Säuren wieder die quartären Salze zurück.

$$C(CH_3)_2,\ C.CH_3,\ N(CH_3)(OH) \rightleftarrows C(CH_3)_2,\ C:CH_2,\ N.CH_3$$

1,2,3,3-Tetramethylindoliumhydroxyd. 1,3,3-Trimethyl-2-Methylenhydroindol.

Es scheint sich demnach hier um eine allgemeine Reaktion der α-alkylierten Cyklammoniumbasen zu handeln.

In der Absicht, mehrere Repräsentanten der Isopapaverinbasen

zu gewinnen, haben Decker und seine Mitarbeiter eine Anzahl bisher nicht beschriebener, quartärer Salze des Papaverins dargestellt und die Einwirkung von Alkalien auf dieselben studiert. Es ist hervorzuheben, daß aus den quartären Additionsprodukten des Brompapaverins von Anderson und Goldschmidt[1]) die gelben Isobasen als verhältnismäßig beständige, kristallinische Körper erhalten wurden, die mit Wasser ebenfalls in die kaustischen farblosen Lösungen der quartären Ammoniumhydroxyde übergehen.

Mit Hilfe dieser Isobasen war es auch möglich, die Stellung des Broms in dem von Anderson und Goldschmidt zuerst erhaltenen Brompapaverin festzustellen[2]).

Die Oxydation verläuft nämlich auch hier nach dem auf S. 60 angeführten Schema und führt zu zwei in ihrer Konstitution aufgeklärten Körpern VIII und IX. Aus der Konstitution der 6-Bromveratrumsäure (IX) folgt für das Brompapaverin mit Sicherheit die Formel VI

VI: CH_3O, CH_3O, N, CH_2, Br, OCH_3, OCH_3

Brompapaverin.

VII: CH_3O, CH_3O, $N . C_7H_7$, CH, Br, OCH_3, OCH_3

Benzylbromisopapaverin.

VIII: CH_3O, CH_3O, $N . C_7H_7$, O

Benzyl-dimethoxyl-isochinolon.

IX: COOH, Br, OCH_3, OCH_3

6-Bromveratrumsäure.

---

[1]) Anderson und Goldschmidt, Ann. d. Chem. 94, 235; Monatsh. f. Chem. 6, 674.

[2]) Decker u. Girard, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3812 [1904]. Daselbst ist auch die Methode zur Darstellung dieses Brompapaverins näher beschrieben.

Das Hydrochlorid dieses Brompapaverins kristallisiert aus Alkohol in langen Nadeln und ist zur Reinigung der Base geeignet. Es zeigt den Schmelzpunkt 197°. Das Pikrat des Brompapaverins schmilzt bei 125° unter Zersetzung.

Aus dem auf S. 56 erwähnten o-Nitropapaverin entsteht unter den Umständen, die sonst zur Isobase führen, ein äußerst unbeständiger Körper. Die Nitrogruppe übt also im Gegensatz zum Brom einen die Beständigkeit der Isobase weit herabsetzenden Einfluß aus.

Elektrolytische Reduktion des Papaveraldins[1]).

Wenn das Sulfat des Papaveraldins von der Formel

OCH_3 OCH_3 — CO — N OCH_3 OCH_3

in 80 bis 90° warmer, zehnvolumprozentiger Schwefelsäure mit einem Strom von 10 Ampere 1½ Stunden elektrolytisch reduziert wird, so nimmt es unter Eliminierung des Ketosauerstoffs 6 Atome Wasserstoff auf. Es entsteht eine sekundäre Base von der Formel $C_{20}H_{25}O_4N$. Das ist die Zusammensetzung des Tetrahydropapaverins, mit dem sich jedoch die neue Base keineswegs identisch erweist. Es könnte demnach Isomerie vorliegen, wenngleich die Möglichkeit einer solchen aus der Goldschmiedtschen Papaverinformel nicht ersichtlich ist.

Deshalb wurde die Base vorläufig als „Isotetrahydropapaverin" bezeichnet. Um Verwirrungen vorzubeugen, sei besonders betont, daß keinerlei Beziehung derselben zu den im vorhergehenden behandelten Isopapaverinbasen nachgewiesen ist. Sie liefert eine *Nitrosoverbindung* vom Schmelzpunkt 138°, welche sich mit alkoholischer Salzsäure wieder in das Chlorhydrat der Base spalten läßt. Das *Jodhydrat* der Base bildet kleine, weiße Säulen, welche von 245° ab unter Gelbfärbung etwas sintern und bei 255° schmelzen. Aus den Salzen läßt sich die Base mit Ammoniak, Natriumkarbonat oder Natronlauge abscheiden; sie wurde stets nur als zähflüssige Masse erhalten.

Nach Heinz besitzt das Isotetrahydropapaverinchlorhydrat kokain-

[1]) M. Freund und H. Beck, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3321 [1904].

ähnliche Wirkungen, ohne jedoch Vorzüge vor anderen Anästheticis aufzuweisen. 0,005 g töten einen Frosch, wobei zunächst sehr erhebliche Steigerungen der Reflexerregbarkeit und schließlich, wie beim Thebain, strychninartige Krämpfe auftreten. Bei Warmblütern wird durch Dosen von etwa 0,01 g die Atmung beschleunigt, während die 10-fache Menge des Giftes eine lähmungsartige Schwäche herbeiführt; betäubende Wirkungen wie beim Morphin waren nicht zu bemerken.

Synthetische Darstellung von Substanzen, welche in ihrer Konstitution dem Papaverin nahestehen.

Die Anwendung der Grignardschen Reaktion auf Cyklaminone, welche neuerdings von H. Decker und R. Pschorr[1]) studiert worden ist, scheint, wie im Vorhergehenden schon erwähnt wurde, Bedeutung für die Synthese von Alkaloiden zu erlangen.

Wie Bünzly und Decker[2]) beim N-Methylakridon gezeigt haben, führt die Reaktion zwischen Phenylmagnesiumbromid und Cyklaminonen zu tertiären Carbinolen.

Dagegen verläuft bei der Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf derartige cyklische Ketonbasen die Reaktion so, daß der intermediär gebildete tertiäre Alkohol unter Abspaltung von Wasser in eine ungesättigte Benzylidenbase (Phenylmethylendihydrocyklamin) übergeht[3]).

Von besonderem Interesse ist die Uebertragung dieser Reaktion auf die Isochinolinreihe, da sie hier zu Verbindungen führt, die zum Papaverin in sehr naher Beziehung stehen und von denen aus sich vielleicht die Synthese dieses Alkaloids verwirklichen läßt. So bildet sich aus Benzylmagnesiumchlorid und N-Methylisochinolon das *Benzylidendihydromethylisochinolin* (I)

CH_2Cl O $N.CH_3$ + ⟶ I. CH $N.CH_3$

[1]) H. Decker und R. Pschorr, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3396 [1904].
[2]) Bünzly und Decker, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 575 [1904].
[3]) Decker und Hock, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 1564 [1904]. Chem.-Ztg. 28, 562 [1904].

welches mit Jodwasserstoff in das *Jodmethylat des Benzylisochinolins* (II) übergeht. Wird dieses quaternäre Salz über seinen Schmelzpunkt erhitzt, so bildet sich unter Abspaltung von Jodmethyl das *1-Benzylisochinolin* (III), *die Stammsubstanz des Papaverins.*

J CH_3 / CH_2 N

II. ⟶ CH_3J + III. (CH_2 N)

Die Reaktion mit Benzylmagnesiumchlorid wurde mit analogem Erfolg von Decker und Pschorr (loc. cit.) auch beim N-Methylakridon, N-Methyl-chinolon sowie beim N-Methyldimethoxyisochinolon[1]) durchgeführt und es resultierten beziehungsweise *ms-Benzylidenmethyl-dihydroakridin*, *2-Benzylchinolin-jodmethylat* und das *Jodmethylat des Benzyldimethoxyisochinolins* (IV).

Die Verarbeitung des N-Methyl-dimethoxyisochinolons ermöglichte es also, bereits zwei Methoxyle in das System des Benzylisochinolins einzuführen:

CH_2Cl + O N . CH_3 / H_3C . O— / O . CH_3 ⟶ IV. (J CH_3 / CH_2 N / H_3C . O— / O . CH_3)

[1]) Das N-Methyldimethoxyisochinolon ist von Pschorr bei der Spaltung des Nitropapaverinjodmethylats durch Alkalien beschrieben worden. Wie Decker und O. Klauser gefunden haben, entsteht es auch durch Oxydation von Methylisopapaverin in alkalischer Lösung beim Durchleiten von Luft.

Um zu der auch im Benzolkern dimethoxylierten analogen Verbindung zu gelangen, welche mit dem Jodmethylat des Papaverins hätte identisch sein müssen, beabsichtigten Decker und Pschorr, die gleiche Kondensation mit dem Veratrylchlorid (V) durchzuführen.

V.

CH_2Cl

H_3CO—

OCH_3

Es ist jedoch bisher nicht gelungen, dieses Chlorid mit Magnesium in Reaktion zu bringen.

Narkotin und Hydrastin[1]).

$O \, . \, CH_3$ — $O \, . \, CH_3$ — $C:O$ — HC——O — HC — $H_3C \, . \, O$ — O — H_2C — O — $N \, . \, CH_3$ — CH_2 — CH_2

Narkotin = Mekoninhydrokotarnin = Methoxyhydrastin.

$O \, . \, CH_3$ — $O \, . \, CH_3$ — $C:O$ — HC——O — HC — O — H_2C — O — $N \, . \, CH_3$ — CH_2 — CH_2

Hydrastin.

[1]) **Zusammenstellung der seit 1. Januar 1904 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** Liebermann und Kropf: Kondensationen des Kotarnins und Hydrastinins mit Ketonen. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 211 [1904]. — J. J. Dobbie, A. Lauder und C. K. Tinkler: Die relative Stärke der Alkalihydroxyde und des Ammoniaks, wie sie in deren Einwirkung auf Kotarnin zum Ausdruck kommt. Proc. Chem. Soc. **19**, 279. Zentr.-Bl. **1904 I**, 382. — Freund und Beck: Verhalten des N-Methyl-tetrahydroisochinolins gegen Chromsäure. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1942 [1904]. —

Die Konstitution dieser beiden Alkaloide ist, wie wir im letzten Bericht ausgeführt haben, bis in alle Einzelheiten völlig aufgeklärt und die Neuuntersuchungen über dieselben liegen deshalb vorwiegend auf synthetischem Gebiete.

Daß Kotarnin, welches im reinen Zustande bei 125° unter Zersetzung schmilzt, tautomer zu reagieren vermag im Sinne der beiden Formeln I und II, ist seit längerer Zeit bekannt und hat sich

I
OCH_3 O $CH:O$ $NH.CH_3$ CH_2 CH_2 O. CH_2 CH_2

II
OCH_3 O $CH.OH$ $N.CH_3$ CH_2 CH_2 O CH_2 CH_2

auch neuerdings wieder bei verschiedenen Reaktionen (siehe unten) gezeigt. Das gleiche gilt für Hydrastinin.

Bemerkenswert erscheint uns in dieser Beziehung folgende Tatsache, auf welche Liebermann und Kropf[1]) aufmerksam gemacht

Renz und Hoffmann: Kondensationsreaktionen des Thallins und Kotarnins. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1962 [1904]. — Liebermann und Glawe: Ueber die Kondensation des Kotarnins und Hydrastinins mit Ketonen. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 2738 [1904]. — Kropf: Ueber Kondensationen des Kotarnins. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 2744 [1904]. — Dobbie und Tinkler: Die Konstitution des Hydrastinins. Proc. Chem. Soc. **20**, 162. Zentr.-Bl. **1904 II**, 455; J. Chem. Soc. London **85**, 1005. Zentr.-Bl. **1904 II**, 716. — M. Freund: Versuche zur Herstellung von Alkaloiden der Isochinolinreihe. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3334 [1904]. — D. Bruns: Ueber Tarkoniummethyljodid und seine Beziehungen zu Kotarnin und Hydrokotarnin. Arch. d. Pharm. **243**, 57 [1905]. — M. Freund und H. Reitz: Zur Kenntnis des Kotarnins; Verhalten desselben gegen Grignard-Lösungen. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 2219 [1906]. — Knoll u. Co.: Verfahren zur Darstellung von saurem und neutralem Kotarninphthalat. D.R.P. Kl. 12 p. Nr. 180395. (Zusatzpatent Nr. 175079 vergl. Zentr.-Bl. **1906 I**, 1539.) Zentr.-Bl. **1907 I**, 595. — D. B. Dott: Der Schmelzpunkt von Kotarnin. Parmaceutical Journal [4] **24**, 78. Zentr.-Bl. **1907 I**, 741.

[1]) Liebermann und Kropf, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 211, Fußnote 2 [1904].

haben: Trockenes Kotarnin löst sich sehr wenig und langsam in kalter Natriumkarbonatlösung, während die Lösung des salzsauren Kotarnins durch überschüssige Soda nicht gefällt wird. Vielleicht liegen hier die beiden verschiedenen Formen I und II des Kotarnins vor.

Auch das von Dobbie und Tinkler durchgeführte Studium der Absorptionsspektra von Lösungen des Kotarnins und Hydrastinins hat Ergebnisse geliefert, welche auf Tautomerieerscheinungen hinweisen[1]. Lösungen von Hydrastinin in Aether oder Chloroform sind ebenso wie die feste Substanz farblos und ihre Absorptionsspektra sind praktisch identisch mit denen des Hydrohydrastinins. Wässerige oder alkoholische Hydrastininlösungen anderseits, welche gelb gefärbt sind und fluoreszieren, geben Spektra, die mit denen der Hydrastininsalze übereinstimmen. Wie bei anderen tautomeren Substanzen, so werden wohl auch hier die beiden Formen durch Lösungsmittel ineinander umgewandelt, so daß sich in Lösungen Gleichgewichtszustände herstellen, die je nach der Natur des Lösungsmittels verschieden sind.

Kondensationen des Kotarnins und Hydrastinins mit Ketonen[2].

Kotarnin geht mit Aceton leicht in eine schön kristallisierende Base über. Die Reaktion beruht auf einer Kondensation unter Wasseraustritt, welche die Aldehydgruppe des Kotarnins mit dem Aceton eingeht. Die neue Verbindung, welche Anhydro-Kotarnin-Aceton genannt wird, entsteht nach der Gleichung:

O . CH_3
O CHO
NH . CH_3
CH_2 + CH_3 . CO . CH_3
CH_2
O CH_2

O . CH_3
O CH : CH CO . CH_3
= H_2O + CH_2
O CH_2 . CH_2 . NH . CH_3

---

[1]) Dobbie und Tinkler, Proceed. Chem. Soc. 20, 162. Zentr.-Bl. 1904 II, 455.

[2]) Liebermann und Kropf, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 211 [1904]; Liebermann und Glawe, ebenda 2738. Kropf, ebenda 2744.

Eine gleiche Reaktion wie das Kotarnin geht das ihm so nahe verwandte Hydrastinin mit Aceton unter Bildung von *Anhydro-Hydrastinin-Aceton*

O
CH_2
O
$CH : CH . CO . CH_3$
$CH_2 . CH_2 . NH . CH_3$

ein.

Auch mit Methylpropylketon und Acetophenon erhält man seitens des Kotarnins und Hydrastinins analoge Verbindungen, ja diese Reaktion scheint sich auf alle methylhaltenden Ketone ausdehnen zu lassen.

Weitere Versuche von *Liebermann* und *Glawe* (loc. cit.) haben ergeben, daß Kotarnin und Hydrastinin nicht nur mit Methylketonen, sondern auch mit zahlreichen Methylenderivaten (Phenylessigester, Malonester, Acetylaceton etc.), ferner mit Cumaron, Resorcin, Hydrochinon und anderen Phenolen bei Gegenwart von Natriumkarbonat oder besser Piperidin Kondensationsprodukte liefern. Dahingegen waren alle Versuche vergebens, durch Anwendung von Mekonin eine Synthese des Narkotins oder Hydrastins zu erreichen. Die neuen Kondensationsprodukte sind von sehr ungleicher Beständigkeit. Es war nicht möglich, eine Entscheidung darüber herbeizuführen, auf welche der den beiden tautomeren Formen des Kotarnins entsprechenden beiden Typen I und II sie zu beziehen sind.

I

O . CH_3
O
CH_2
O
$CH=CH . CO . . . .$ (Ketonrest)
$NH . CH_3$
CH_2
CH_2

II

O . CH_3
O
CH_2
O
$CH—CH_2 . CO . . . .$ (Ketonrest)
$N . CH_3$
CH_2
CH_2

Versuche, durch Alkylieren oder Acylieren eine Imidgruppe nachzuweisen, verliefen nicht immer eindeutig. Es scheint, daß Kotarnin und Hydrastinin je nach der Substanz, mit welcher sie sich unter Wasser kondensieren, bald nach der einen, bald nach der anderen ihrer beiden tautomeren Formeln reagieren.

Das hat sich auch durch eine weitere Untersuchung von F. Kropf (loc. cit.) ergeben. Es gelang ihm, einige Acylderivate des Anhydrokotarninacetophenons und -acetons darzustellen; das Benzoylprodukt der letzteren Substanz war identisch mit der durch Kondensation von Benzoylkotarnin mit Aceton erhältlichen Verbindung. Für diese Körper ist mithin die Gegenwart einer NH-Gruppe erwiesen, sie entsprechen vorstehender Formel I. Bei der Einwirkung von Jodmethyl trat bei einigen Kondensationsprodukten vor der Addition eine Methylierung ein; dies spricht ebenfalls zu Gunsten der Formel I. — Anderseits erhielt Kropf aus Aethyl- und Benzylacetessigester mit Kotarnin Derivate, die sich nur nach Formel II bilden können. Der Anhydrokotarninäthylacetessigester zum Beispiel hat also die Formel:

$O.CH_3$; $CH—C(C_2H_5)<^{COCH_3}_{CO_2C_2H_5}$; O; H_2C; $N.CH_3$; CH_2; O; CH_2

Man erhält ihn als Oel, wenn man molekulare Mengen Kotarnin und Aethylacetessigester mit etwas Alkohol und Soda 24 Stunden stehen läßt.

Kondensationsprodukte von Kotarnin und Aldehyden sind von Renz und Hoffmann beschrieben worden [1]). So z. B. erhält man ein Kondensationsprodukt mit Protocatechualdehyd beim Versetzen der alkoholischen Lösung der Komponenten mit alkoholischem Kali. Es läßt sich gut isolieren in Gestalt seines Chlorhydrates, goldgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 159 bis 160°.

---

[1]) Renz und Hoffmann, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 1962 [1904].

Verhalten des Kotarnins gegen Organomagnesiumhaloide[1]). Synthese von Hydrokotarnin-Abkömmlingen.

Die Organomagnesiumsalze reagieren im allgemeinen mit Aldehyden nach der Gleichung

$$\genfrac{}{}{0pt}{}{R}{H}\!>\!CO + R'.MgX = \genfrac{}{}{0pt}{}{R}{H}\!>\!C\!<\!\genfrac{}{}{0pt}{}{R'}{OMgX}$$

Durch Wasser und verdünnte Säuren werden die Reaktionsprodukte zerlegt und es entstehen so sekundäre Alkohole

$$\genfrac{}{}{0pt}{}{R}{H}\!>\!C\!<\!\genfrac{}{}{0pt}{}{R'}{OMgX} + H_2O = \genfrac{}{}{0pt}{}{R}{H}\!>\!C\!<\!\genfrac{}{}{0pt}{}{R'}{OH} + HO\,.\,MgX.$$

Auch das Kotarnin, welches ja als mehrfach substituierter Benzaldehyd aufgefaßt werden kann, reagiert in analoger Weise. Die Vereinigung mit Methylmagnesiumjodid z. B. vollzieht sich nach dem Schema:

I $CH_3.O$, CHO, O, O, CH_2, N, H, CH_3, CH_2, CH_2 ⟶ II CH_3O, CH_3, $CH—O.MgJ$, O, O, CH_2, $N—H$, CH_3, CH_2, CH_2 ⟶

III $CH_3.O$, CH_3, $CH—OH$, O, O, CH_2, $N—H$, CH_3, CH_2, CH_2 ⟶ IV CH_3O, $\overset{*}{C}H.CH_3$, O, O, CH_2, $N—CH_3$, CH_2, CH_2

Es entsteht zunächst ein sekundärer Alkohol (III), der unter spontaner Wasserabspaltung und Ringschließung, wie sie auch bei der Reduktion von Kotarnin zu Hydrokotarnin erfolgt[2]), in ein Homologes des letzteren — das α-Methylhydrokotarnin (IV) — übergeht.

Vermittels der entsprechenden Organomagnesiumsalze wurden so das α-Aethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Benzyl-, Phenyl-, p-Methoxyphenyl- und α-Naphtyl-

---

[1]) M. Freund und Reitz, Ber. d. d. chem. Ges. 39, 2219 [1906].

[2]) Roser, Ann. d. Chem. 249, 170.

Hydrokotarnin dargestellt. Es sind zumeist schön kristallisierende, tertiäre Basen, welche mit Säuren gut charakterisierte Salze liefern. Da sie ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten (in Formel IV mit * bezeichnet), so dürften sie in optisch Isomere spaltbar sein. Mit Jodmethyl vereinigen sie sich zu Jodmethylaten (V), durch Wasserstoffsuperoxyd werden sie in Aminoxyde (VI) übergeführt:

V CH_3O CH . R J; $CH_2\langle^{O}_{O}$; $N\langle^{CH_3}_{CH_3}$; CH_2; CH_2

VI $CH_3 . O$ CH . R; $CH_2\langle^{O}_{O}$; $N\langle^{O}_{CH_3}$; CH_2; CH_2

Die Methoxyderivate des α-Benzylhydrokotarnins erregen wegen ihrer nahen Beziehungen zum Papaverin, Laudanosin, Hydrastin, Narkotin und anderen Alkaloiden am meisten Interesse. Dieselben konnten jedoch nicht nach dem eben geschilderten Verfahren erhalten werden, da die methoxylierten Benzylchloride mit Magnesium nicht oder nur sehr langsam reagieren, und diejenigen, welche sich in geringer Menge darstellen lassen, auf das Kotarnin in anormaler Weise einwirken.

Freund und Reitz versuchten deshalb, die gewünschten Methoxyverbindungen auf anderem Wege zu gewinnen.

Nach Untersuchungen von E. E. Blaise [1]) kann man aus Cyaniden und Organomagnesiumsalzen Ketone darstellen, wie aus folgendem Schema ersichtlich ist:

$$R.C \vdots N \xrightarrow{R'.MgHlg} R.C\langle^{R'}_{N.MgHlg} \xrightarrow{H_2O} R.C\langle^{R'}_{NH} \xrightarrow{H_2O} R.C\langle^{R'}_{O}$$

Es stand demzufolge zu erwarten, daß das ohne Schwierigkeit erhältliche p-Methoxyphenylmagnesiumjodid $CH_3O . C_6H_4 . MgJ$ mit Kotarnincyanid in folgender Weise reagieren würde:

$$\begin{matrix} & & C \vdots N \\ CH_3O \\ CH_2O_2 \end{matrix} > C_6H \langle \begin{matrix} CH - N . CH_3 \\ CH_2 . CH_2 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} & & CH_3O . C_6H_4 . C \vdots N . Mg . J \\ CH_3O \\ CH_2O_2 \end{matrix} > C_6H \langle \begin{matrix} CH - N . CH_3 \\ CH_2 . CH_2 \end{matrix}$$

$$\longrightarrow \begin{matrix} & & CH_3O . C_6H_4 . C : NH \\ CH_3O \\ CH_2O_2 \end{matrix} > C_6H \langle \begin{matrix} CH - N . CH_3 \\ CH_2 . CH_2 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} & & CH_3O . C_6H_4 . C : O \\ CH_3O \\ CH_2O_2 \end{matrix} > C_6H \langle \begin{matrix} CH - N . CH_3 \\ CH_2 . CH_2 \end{matrix}$$

[1]) E. E. Blaise, Compt. rend. 132, 38 [1901]; 133, 299 [1901].

Diese Erwartung hat sich jedoch nicht erfüllt. Beim Kotarnincyanid tritt, wie wir im vorhergehenden Bericht dargelegt haben, ein eigenartiger Fall von Tautomerie auf, der unter Verschiebung der Cyangruppe zu stande kommt und durch die beiden Formeln VII und VIII veranschaulicht wird:

VII CH_3O $CH.C:N$; $CH_2\langle{}^{O}_{O}$; $N.CH_3$; CH_2; CH_2

VIII CH_3O CH; $CH_2\langle{}^{O}_{O}$; $N\langle{}^{CN}_{CH_3}$; CH_2; CH_2

Mit Organomagnesiumsalzen vereinigt sich nun das Kotarnincyanid nach der Formel VIII als Ammoniumsalz, das entstehende Additionsprodukt reagiert mit Wasser unter Abspaltung von Blausäure und man erhält so schließlich die nämlichen Produkte wie aus Kotarnin selbst, also die α-Alkylhydrokotarnine [1]):

CH_3O $CH.R$; $CH_2\langle{}^{O}_{O}$; N (Mg.Hlg, CN, CH_3); CH_2; CH_2 $+ H_2O =$ CH_3O $CH.R$; $CH_2\langle{}^{O}_{O}$; $N.CH_3$; CH_2; CH_2 $+ HCN + Mg\langle{}^{OH}_{Hlg}$

Ebenso wie bei dem ätherlöslichen Cyanid verläuft die Umsetzung mit Organomagnesiumsalzen dann auch bei dem in Aether unlöslichen Kotarninchlorhydrat, welches die Gruppe [$CH:N(CH_3)(Cl)$] enthält:

CH_3O CH; $CH_2\langle{}^{O}_{O}$; $N\langle{}^{Cl}_{CH_3}$; CH_2; CH_2 $\xrightarrow{R.Mg.Hlg}$ CH_3O $CH.R$; $CH_2\langle{}^{O}_{O}$; N (Mg.Hlg, Cl, CH_3)

[1]) Unter dieser Annahme vollzieht sich die Anlagerung der Organomagnesiumsalze an das Kotarnincyanid in ähnlicher Weise wie bei den Akylidenbasen. Man vergl. M. Busch, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 2691 [1904].

$CH_3.O$ $CH.R$

$\xrightarrow{H_2O}$ $CH_2\langle^{O}_{O}$ $N.CH_3$ CH_2 CH_2 $+ HCl + HO.Mg.Hlg$

Die *Umsetzung des Kotarnins mit den Magnesiumverbindungen des Aethylenbromids und seiner Homologen* ergab nicht die erwarteten α-Alkylidenkotarnine. Vielmehr wirken die aus Polyhalogenkohlenwasserstoffen erhältlichen Magnesiumverbindungen lediglich als Reduktionsmittel auf Kotarnin ein, so daß stets ein und dieselbe Verbindung gebildet wird. Es scheint in derselben ein α-Di-hydrokotarnin (Schmelzpunkt 163 bis 164⁰) von der Formel

$CH_3.O$ CH——————CH $O.CH_3$

$CH_2\langle^{O}_{O}$ $N.CH_3$ CH_2 CH_2 $CH_3.N$ CH_2 CH_2 $^{O}_{O}\rangle CH_2$

vorzuliegen, ein Isomeres der von Bandow[1]) aus Hydrokotarnin und Schwefelsäure erhaltenen Verbindung.

Daß Organomagnesiumsalze reduzierend wirken können, ist übrigens nicht nur hier, sondern auch in anderen Fällen beobachtet worden. So wird z. B. durch sie Chloral in Trichloralkohol, Azobenzol in Hydrazobenzol verwandelt u. s. w.[2]).

Auch gewisse aus Monohalogenkohlenwasserstoffen dargestellte Organomagnesiumsalze wandeln Kotarnin oder dessen salzartige Verbindungen in α-Di-hydrokotarnin um. Dies gilt beispielsweise für die aus Piperonylchlorid oder aus Allyljodid und Magnesium entstehenden Verbindungen, und hier dürfte die Reaktion jedenfalls unter gleichzeitiger Bildung des substituierten Dibenzyls, $CH_2O_2 : C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . C_6H_3 : O_2CH_2$, resp. von Diallyl, $H_5C_3 . C_3H_5$, verlaufen, z. B.

---

[1]) Bandow, Ber. d. d. chem. Ges. 30, 1745 [1897].

[2]) Man vergl. Franzen und Deibel, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 2717 [1905].

$$2\left[\ \text{(Ring)}\ CH_2,\ CH_2,\ N<^{CH_3}_{H},\ CHO\ \right] + 2\,C_3H_5MgJ = \begin{matrix}C_3H_5\\ :\\ C_3H_5\end{matrix}$$

$$+\left[\ \text{(Ring)}\ CH_2,\ CH_2,\ N<^{CH_3}_{H},\ CH(O.Mg.J)—\ \right]_2 \xrightarrow{H_2O} \left[\ \text{(Ring)}\ CH_2,\ CH_2,\ N.CH_3,\ CH—\ \right]_2 + 2\,HO.Mg.J$$

Es ist auffallend, daß α-Dihydrokotarnin nur ein Molekül Jodmethyl addiert, während man nach seiner symmetrischen Struktur die Bildung eines Dijodmethylates erwartet.

Physiologisches Verhalten der α-Alkylhydrokotarninsalze[1]. Die 5%ige wässerige Lösung des α-*Aethylhydrokotarninchlorhydrats,* welche neutral reagiert, bewirkt am Auge geringe Reizung und starke Herabsetzung der Sensibilität. 0,002 g töten einen Frosch, wobei zunächst Krämpfe, dann Lähmungen und Herzschwäche auftreten. Auch für Warmblüter ist das Salz ein starkes Krampfgift. Der Blutdruck wird beim Aethyl- wie auch beim *Phenyl-* und *Benzylderivat* anfänglich etwas herabgesetzt und dann mäßig gesteigert; doch tritt die Gefäßverengung erst bei Mengen ein, die gleichzeitig Krämpfe hervorrufen. Während sich das *Propylderivat* ebenso verhält wie die Aethylverbindung, zeigen dagegen α-*Phenyl-* und α-*Benzylhydrokotarninchlorhydrat* eine auffallend schwächere Wirkung.

Das α-*Di-hydrokotarninchlorhydrat* ist eine stark giftige Substanz: 0,01 g bewirken bei kleinen Kaninchen Aufregung, 0,02 g heftigste Krämpfe und Tod. Es äußert keine kräftige, blutdrucksteigernde Wirkung.

Uebergang von Hydrokotarninabkömmlingen in Kotarninsalze[2].

Wir möchten nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß, während Hydrokotarnin ein sehr beständiger Körper ist, gewisse Derivate des-

[1] Heintz, Ber. d. d. chem. Ges. 39, 2235 [1906].
[2] M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. 34, 4257 [1903].

selben, wie z. B. Cyanhydrokotarnin und Aethoxyhydrokotarnin, unter der Einwirkung verdünnter Säuren außerordentlich leicht in Kotarninsalze übergehen:

$H_3C.O$ — $CH.CN$ — $N.CH_3$ — CH_2 — CH_2 — $H_2C\langle O—, O—$ $+ HCl = HCN +$

Cyanhydrokotarnin

$H_3C.O$ — $CH.OC_2H_5$ — $N.CH_3$ — CH_2 — CH_2 — $H_2C\langle O—, O—$ $+ HCl = C_2H_5.OH +$

Aethoxyhydrokotarnin

$H_3C.O$ — CH — $N\langle^{Cl}_{CH_3}$ — CH_2 — CH_2 — $H_2C\langle O—, O—$

Kotarninchlorhydrat.

Narkotin, ein an derselben Stelle substituiertes Derivat des Hydrokotarnins (man vergl. die Formel desselben S. 66), ist dagegen gegen Salzsäure beständig und es scheinen ganz allgemeine Basen von der Formel:

$H_3C.O$ — $CH.R$ — $N.CH_3$ — CH_2 — CH_2 — $H_2C\langle O—, O—$

wo R einen beliebigen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, durch Wasserstoffionen nicht verändert zu werden.

Narcein.

M. Freund hat für das Narcein auf Grund eingehender Untersuchungen die vorstehende Formel abgeleitet, nach der es als substituiertes Phenylbenzylketon erscheint. Damit stehen auch alle seine Reaktionen in bestem Einklang.

Nur konnte man mit Hilfe derselben das Verhalten, welches das Narcein unter verschiedenen Bedingungen gegen Halogenalkyle zeigt, bisher nicht befriedigend deuten.

Verhalten des Narceins gegen Halogenalkyle.

Als tertiäre Base liefert Narcein mit Halogenalkylen normale Halogenalkylate; dem Jodmethylat z. B. kommt die Formel I zu. Beim Digerieren des Alkaloids mit Alkoholen und Salzsäure tritt Veresterung der Karboxylgruppe unter Bildung von Verbindungen des Typus II ein.

I $(C_{20}H_{20}O_6)\begin{cases} COOH \\ N(CH_3)_3J \end{cases}$ II $(C_{20}H_{20}O_6)\begin{cases} COOR \\ N(CH_3)_2 \end{cases}$

Wird das Natriumsalz des Narceins in Aether suspendiert oder in Alkoholen gelöst und mit Halogenalkyl behandelt, so entstehen Körper, die Freund und Frankforter[1]) als Halogenalkylate von Narceinestern angesprochen und deren Entstehung sie folgendermaßen interpretiert haben:

$$(C_{20}H_{20}O_6)<^{COONa}_{N(CH_3)_2} + 2CH_3J = NaJ + (C_{20}H_{20}O_6)<^{COOCH_3}_{N(CH_3)_3J}.$$

Diese Deutung ist neuerdings von Tambach und Jäger[2]),

[1]) Freund und Frankforter, Ann. d. Chem. 277, 40.
[2]) Tambach und Jäger, Ann. d. Chem. 349, 185 [1906].

welche die Einwirkung von neutralen Estern auf Narceinalkalien studiert haben, angefochten worden. Vielmehr soll das Narcein, welches nach der obigen Formel von Freund als mehrfach substituiertes Phenylbenzylketon $C_6H_5 . CO . CH_2 . C_6H_5$ aufzufassen ist, ebenso wie dieses befähigt sein, ein H-Atom der CH_2-Gruppe gegen Alkyl auszutauschen, wenn es mit molekularen Mengen Alkali und einem Alkylierungsmittel, z. B. Dimethylsulfat, behandelt wird:

A

OCH_3 | $—OCH_3$ | $—COOH$ | CO | CH_2 | $—CH_2—CH_2N(CH_3)_2$ | $—OCH_3$ | O— | $CH_2—O$

$+ KOH + SO_2(OCH_3)_2 =$

OCH_3 | $—OCH_3$ | $—COOH$ | CO | $CH . CH_3$ | $—CH_2—CH_2N(CH_3)_2$ | $—OCH_3$ | O— | $CH_2—O$

$+ SO_2(OK)(OCH_3) + H_2O$

Narcein. Methylnarcein.

Die so entstehenden Verbindungen — von Tambach und Jäger „Alkylnarceine“ genannt — sollen mit einem weiteren Molekül eines Alkylierungsmittels sich zu quaternären Ammoniumverbindungen vereinigen; diese sind mit den früher von Freund und Frankforter beschriebenen Verbindungen identisch, sollen aber nicht als quaternäre Additionsprodukte von Narceinestern III sondern als solche von Alkylnarceinen IV aufzufassen sein:

III

$$(C_{19}H_{18}O_6)\begin{cases} COOR \\ CH_2 \\ N(CH_3)_2 . Hlg . Alkyl \end{cases}$$

IV

$$(C_{19}H_{18}O_6)\begin{cases} COOH \\ CH . R \\ N(CH_3)_2 . Hlg . Alkyl \end{cases}$$

Die Auffassung von Tambach und Jäger, daß die Alkylierung sich zuerst in der Methylengruppe vollzieht, ist indessen, wie in jüngster Zeit Freund[1]) nachgewiesen hat, irrig. Wenn molekulare

[1]) M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. 40, 194 [1907].

Mengen von Narcein, Normalalkali und Dimethylsulfat zusammengebracht werden, so vollzieht sich die Reaktion nicht nach der oben gegebenen Gleichung A, sondern es entsteht das Alkalisalz des Additionsproduktes von der Formel V, das im Wasser gelöst bleibt. Beim Uebersättigen mit Salzsäure bildet sich daraus das Ammoniumchlorid VI und dem hieraus mit Alkali abgeschiedenen, von Tambach und Jäger als „Methylnarcein" angesprochenen Körper vom Schmelzpunkt 266° ist wohl die betainartige Formel VII zuzuschreiben.

V

$$(C_{19}H_{18}O_6) \begin{cases} COOK \\ CH_2 \\ N(CH_3)_3SO_4CH_3 \end{cases}$$

VI

$$(C_{19}H_{18}O_6) \begin{cases} COOH \\ CH_2 \\ N(CH_3)_3 . Cl \end{cases}$$

VII

$$(C_{19}H_{18}O_6) \begin{cases} CO — O \\ CH_2 \\ N(CH_3)_3 \end{cases}$$

Diese Folgerungen ergeben sich insbesondere aus dem Verhalten der von Tambach und Jäger erhaltenen Verbindungen gegen Alkali. Sie werden nämlich beim Kochen mit Alkali leicht gespalten unter Bildung von tertiären Aminen und der früher von Freund beschriebenen Narceonsäure. Dabei bilden sich nicht, wie die Formeln von Tambach und Jäger es erwarten ließen, alkylierte Narceonsäuren, sondern es entsteht immer die gleiche Narceonsäure, sowohl aus dem sogenannten „Methylnarceinchlorhydrat" als auch aus „Aethylnarceinchlorhydrat", nur entwickelt sich das eine Mal Trimethylamin, das andere Mal Dimethyläthylamin:

$$(C_{17}H_{14}O_6) \begin{cases} COOH \\ CH_2 \\ CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_3Cl \end{cases}$$

$$= (C_{17}H_{14}O_6) \begin{cases} COOH \\ CH_2 \\ CH : CH_2 \end{cases} + N(CH_3)_3 + HCl$$

Narceonsäure.

$$(C_{17}H_{14}O_6) \begin{cases} COOH \\ CH_2 \\ CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_2 . (C_2H_5) . Cl \end{cases}$$

$$= (C_{17}H_{14}O_6) \begin{cases} COOH \\ CH_2 \\ CH : CH_2 \end{cases} + N(CH_3)_2C_2H_5 + HCl.$$

Es lassen sich also die Additionsprodukte des Narceins mit Halogenalkylen auf verschiedenen Wegen erhalten, sei es, daß man zuerst Halogenalkyl an den Stickstoff addiert und dann esterifiziert, oder erst verestert und dann Halogenalkyl anlagert, oder indem man dasselbe Radikal gleichzeitig in die Karboxylgruppe und in die Dimethylamidogruppe einführt[1]). Der Ersatz in der Methylengruppe tritt aber unter den bisher eingehaltenen Bedingungen nicht ein.

Die von Tambach und Jäger fälschlich „Alkylnarceine" genannten Verbindungen müssen ihrer wahren Konstitution entsprechend als quaternäre Verbindungen bezeichnet werden.

Aponarcein.

Das Vorhandensein eines leicht beweglichen Methylenwasserstoffatomes im Narcein folgern Tambach und Jäger auch daraus, daß dasselbe beim Behandeln mit Phosphoroxychlorid Wasser abspaltet und in eine von ihnen Aponarcein genannte Verbindung übergeht. Sie formulieren die Entstehung desselben in folgender Weise:

OCH_3, OCH_3, CO_2H, OC — $CH_2(C_{12}H_{16}NO_3)$ $(POCl_3)$—H_2O = OCH_3, OCH_3, CO, OC—$CH(C_{12}H_{16}NO_3)$

Narcein. Aponarcein nach Tambach und Jäger.

Nach Freund[2]) ist jedoch diese Formel für Aponarcein nicht zutreffend, da dasselbe mit Alkali das Narcein regeneriert. Freund faßt es daher als ein Lakton von der Formel VIII auf.

VIII OCH_3, OCH_3, CO, O, $=CH(C_{12}H_{16}NO_3)$ — OCH_3, OCH_3, CO, OC—$CH(C_{12}H_{16}NO_3)$

Aponarcein nach Freund. Narcindonin von Freund.

---

[1]) Man vergl. auch Knoll u. Co., Ludwigshafen a. Rh., D.R.P. Kl. 12 p, Nr. 174380 vom 8. Februar 1905. Zentr.-Bl. **1906 II**, 1372.

[2]) M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 198 [1907].

Dieser Auffassung zufolge ist das Aponarcein als substituiertes Benzylidenphtalid zu betrachten; und ebenso wie das letztere zum Phenylindandion sich umlagern läßt [1]), so kann man auch das Aponarcein in eine isomere, durch intensiv rote Färbung ausgezeichnete Verbindung verwandeln, die ihren Eigenschaften zufolge als ein Substitutionsprodukt des Phenylindandions zu betrachten ist. Freund gibt ihr — um ihre Beziehung zum Indan anzudeuten — den Namen Narcindonin.

Berberin.

O—CH_2
C
HC CO
H_3CO . C CH C CH
C C
H_3CO . C C
HC CH_2
C N
CH CH | CH_2
OH

J. Gadamer hat die früher von ihm aufgestellte Berberinformel zufolge der von Freund erhobenen Einwände in die vorstehende Formel (Berberiniumhydroxyd) umgeändert [2]). Von ihr leiten sich die Salze des Berberins ab. Für die der Pseudoform zukommende Berberinalformel (siehe S. 82), welche wohl dem freien Alkaloid im festen Zustand zugeschrieben werden muß, hat Gadamer weiteres experimentelles Material beigebracht. Er versuchte, das Berberin zu oximieren, am Stickstoff zu benzoylieren und p-Dimethylaminoanilin zu kondensieren. Der erste und letzte Versuch ergaben positives Resultat, dagegen gelang es nicht, eine Benzoylverbindung darzustellen. Somit ist nachgewiesen, daß das Berberin als Aldehyd zu reagieren vermag, wenn auch die Aldehydabkömmlinge von geringer Beständigkeit sind. Das Berberiniumhydroxyd ist nur in Lösung bekannt, dagegen in fester Form nicht existenzfähig, da es beim Eindunsten der Lösungen unter gleichzeitiger tiefgehender Zersetzung in die Pseudoform übergeht; doch leiten sich von ihm verschiedene Berberinderivate ab.

---

[1]) Gabriel, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 251, 2576 [1893]; **37**, 3006 [1904].

[2]) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **243**, 31 [1905].

Auch beim Berberin sind ähnlich wie beim Kotarnin und Hydrastin (s. S. 71) synthetische Versuche mit Organomagnesiumverbindungen zu verzeichnen.

Einwirkung von Organomagnesiumhaloiden auf Berberinal und Berberinsalze.

Dem Kotarnin steht in seiner Konstitution nahe das Berberinal, welches ebenfalls eine Aldehydgruppe enthält. Es reagiert, wie M. Freund und H. Beck [1]) gefunden haben, mit Organomagnesiumverbindungen ähnlich wie Kotarnin, entsprechend dem Schema:

Berberinal. + R.MgJ →

α-R-Dihydroberberin.

Die neuen Basen sind Derivate des von Gadamer aufgefundenen und näher untersuchten Dihydroberberins [2]), und da die Substitution in der α-Stellung des Isochinolinkomplexes II stattfindet, so werden dieselben als α-Dihydroberberine bezeichnet. Bisher wurden die

[1]) M. Freund und H. Beck, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3336, 4673 [1904]; M. Freund und F. Mayer, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2604 [1907].

[2]) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **243**, 31 [1905].

Benzyl-, Methyl- und Phenylverbindung hergestellt, die demnach als *α-Benzyl-*, resp. *α-Methyl-*, resp. *α-Phenyl-Dihydroberberin* zu bezeichnen sind.

Wie beim Kotarnin und Hydrastinin nicht nur die freien Basen, sondern auch deren Salze und Cyanide mit Organomagnesiumhaloiden unter Bildung von α-substituierten Hydrokotarnin- resp. Hydrohydrastininderivaten reagieren, so liefern auch die Berberinsalze Derivate des Dihydroberberins[1]):

Berberinchlorhydrat.

R.Mg.Halog. →

α-R-Dihydroberberin.

+ Cl.Mg.Halog.

Diese Reaktion, welche jedenfalls durch Addition der Organomagnesiumhaloide an die zwischen Stickstoff und α-Kohlenstoff bestehende Doppelbindung vermittelt wird, verläuft sehr glatt und ist am besten geeignet zur Darstellung der neuen Basen. Letztere stehen zu natürlich vorkommenden Alkaloiden, z. B. dem Corydalin, in Beziehung; es sind gut kristallisierende, gelb gefärbte Körper, welche kristallisierende Salze liefern, deren Lösungen durch Ammoniak und Soda, im Gegensatz zu den Berberinsalzen, gefällt werden.

[1]) M. Freund und Beck, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 4673 [1904]. E. Merck, D.R.P. Kl. 12 p, Nr. 179212 vom 10. November 1904. Zentr.-Bl. 1907 I, 435.

α-Benzyldihydroberberin bildet zitronengelbe rhombische Täfelchen vom Schmelzpunkt 161 bis 162°.

α-Methyldihydroberberin scheidet sich aus seinen Salzen zumeist ölig aus; kann gut aus verdünntem Alkohol umkristallisiert werden. Die gelben Kristalle schmelzen bei 134 bis 135°.

α-Phenyldihydroberberin bildet bräunlichgelbe, glänzende, zugespitzte Täfelchen vom Schmelzpunkt 195°.

Das α-Methyldihydroberberin wurde von Freund und Mayer[1]) durch elektrolytische Reduktion in Methyltetrahydroberberin übergeführt, welches bei 166 bis 167° schmilzt, und, strukturchemisch betrachtet, das genaue Analogon des Corydalins[2]) ist.

Methyltetrahydroberberin. Corydalin.

Verdienen diese durch Reduktion entstehenden Basen als Homologe des Canadins (-Tetrahydroberberins) und nahe Verwandte des Corydalins einiges Interesse, so gilt dies nicht weniger für die Substanzen, welche Freund und F. Mayer, von den Alkyldihydroberberinen ausgehend, durch Entziehung von zwei Wasserstoffatomen erhalten haben, und welche als Homologe des Berberins zu betrachten sind:

$-2H=$

1) Freund und Mayer, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 2652 [1905].

2) Dobbie und Lauder, Proc. Chem. Soc. 17, 252 und Zentr.-Bl. 1902, 357.

O
O >CH_2
CH_3O . HC
CH_3O · C
CH_2
N
C Cl CH_2
R

Freund und F. Mayer[1]) haben nur die Salze, welche sich durch gutes Krystallisationsvermögen auszeichnen, näher untersucht. Die denselben zu Grunde liegenden Basen kommen jedenfalls, analog der Bildung des Berberinals, durch Ringaufspaltung zu stande, so daß sie als Ketone aufzufassen sind:

CH_2
CH
NH
CH_2
CO CH_2
R

Alkaloide vom Typus des Berberins scheinen in der Natur ziemlich verbreitet zu sein und es wäre nicht ausgeschlossen, daß die von Freund und F. Mayer gewonnenen synthetischen Produkte mit in der Natur vorkommenden Alkaloiden identisch befunden würden.

Corydalin.

Die von Dobbie und Lauder durchgeführten Versuche zur Oxydation des Corydalins wurden auf Veranlassung von J. Gadamer durch O. Haars[2]) nachgeprüft; dabei ergab sich in denjenigen Punkten, die für die S. 84 angeführte Konstitutionsformel des Corydalins von Bedeutung sind, Uebereinstimmung mit den Angaben der genannten englischen Autoren. Von den sonstigen Resultaten seien die nachfolgenden angeführt.

[1]) Freund u. F. Mayer, Ber. d. d. chem. Ges. 40, 2607 [1907].

[2]) O. Haars, Arch. d. Pharm. 243, 165 [1905].

Das *Dehydrocorydalin* ist nicht, wie *Dobbie* und *Marsden* angenommen haben, eine tertiäre, sondern eine quartäre Base. Es reagiert in seinen Salzen und in wässeriger Lösung als echte quartäre Ammoniumbase von der Formel I, in gewissen Fällen als Pseudobase entsprechend der Ketonformel II, welche auch der isolierten festen Base zuzuschreiben sein dürfte [1]).

I

$C.OCH_3$

CH_3O HC $C.OCH_3$

C CH C

C C CH

$CH_3O.C$ C

HC CH_2

C N

CH C CH_2

OH

CH_3

II

OCH_3

$-OCH_3$

CH_3O

CH_3O-

NH

CO

CH_3

Bei der Reduktion des Dehydrocorydalins entstehen, wie *Gadamer* und *Wagner* gefunden haben, bisweilen zwei inaktive, mit dem natürlichen Corydalin isomere Basen, von denen die eine bei 135°, die andere bei 158 bis 159° schmilzt. Erstere wurde stets, letztere nur in einzelnen Fällen erhalten. Die Base vom Schmelzpunkt 158 bis 159° konnte durch Bromkampfersulfosäure in eine rechtsdrehende und eine linksdrehende Modifikation zerlegt werden. Sie hat die Bezeichnung r-*Mesocorydalin* erhalten, ihre Komponenten sind als d- und l-*Mesocorydalin* anzusprechen. Der Base vom Schmelzpunkt 135° fällt die Bezeichnung r-*Corydalin* zu.

[1]) Man vergl. *Gadamer*, Arch. d. Pharm. **243**, 12 [1905].

Ueber eine von Peters [1]) ausgeführte *physiologische Untersuchung der acht Corydalisalkaloide* teilt J. Gadamer [2]) folgendes mit. Die an Kalt- und Warmblütern ausgeführten Versuche haben gezeigt, daß die von Gadamer getroffene Einteilung der acht Alkaloide Corydalin, Corybulbin, Corycavin, Bulbocapnin, Corytuberin, Isocorybulbin, Corycavanin und Corydin nach ihrem chemischen Verhalten in die Corydalin-, Corycavin- und Bulbocapningruppe im allgemeinen richtig ist. Nur das Corytuberin nimmt in pharmakologischer Beziehung eine ähnliche Sonderstellung ein wie in chemischer. Während alle anderen Alkaloide morphiumartig wirken und das Herz angreifen, ist dies beim Corytuberin nicht der Fall. Im übrigen unterscheiden sich die drei chemischen Gruppen in ihrer physiologischen Wirkung derart, daß die Corydalingruppe eine Lähmung des Rückenmarks, die Corycavingruppe eine Erregung motorischer Zentren und die Bulbocapningruppe, wenigstens bei Fröschen, eine Steigerung der Reflexerregbarkeit hervorruft. In praktischer Beziehung dürfte nur das Bulbocapnin in Betracht kommen, und zwar wegen seiner Eigenschaft, auf Katzen und vielleicht auch auf Pferde, Rinder u. a. m. beruhigend zu wirken.

V.

Alkaloide der Phenanthrengruppe.

Es wird zur Zeit allseitig die Annahme gemacht, daß die nunmehr zu besprechenden Alkaloide Morphin, Kodein und Thebain einen Phenanthrenkern enthalten [3]). Dahingegen herrschen noch Zweifel darüber, welcher Art der stickstoffhaltige Ring ist, der diesen Alkaloiden zu Grunde liegt. Die von Knorr begründete und von vielen geteilte Ansicht, daß sich dieselben von der Morpholin genannten Base herleiten (man vergleiche die beiden früheren Berichte), hat in neuerer Zeit mit dem Anwachsen des experimentellen Materials immer

[1]) Peters Dissertation, Marburg 1904; Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak. 51, 130 [1904].

[2]) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. 243, 147 [1905].

[3]) In Publikationen aus neuester Zeit betonen allerdings L. Knorr und Hörlein ausdrücklich, daß die gegenwärtig allseitig gemachte Annahme, Morphin, Kodein und Thebain seien Phenanthrenderivate, experimentell noch nicht vollkommen sicher bewiesen ist. Man vergl. L. Knorr und Hörlein, Ber. d. d chem. Ges. 40, 2034, 2047 [1907].

mehr und mehr an Bedeutung verloren und ist schließlich von Knorr selbst vollständig aufgegeben worden. Die Untersuchungen von Pschorr machen es höchst wahrscheinlich, daß auch in diesen Verbindungen ein Pyridinring anzunehmen ist, doch sind andere Möglichkeiten noch nicht vollkommen ausgeschlossen. Es erscheint deshalb zweckmäßig, die Bezeichnungsweise nach dem basischen Komplex, der den Alkaloiden zu Grunde liegt, zur Zeit hier nicht anzuwenden und wir haben dafür die in der Ueberschrift angeführte gewählt.

Morphin und Kodein[1]).

Die Formel des Morphins $C_{17}H_{19}NO_3$ läßt sich zur Zeit in folgender Weise zergliedern:

---

[1]) **Zusammenstellung der seit 1. Januar 1904 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** L. Knorr: Zur Kenntnis des Morphins. V. Mitteilung: Ueber neue basische Spaltungsprodukte des Methylmorphimethins: Tetramethyläthylendiamin und Dimethylamino-äthyläther. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3494 [1904]. — L. Knorr: Zur Kenntnis des Morphins. VI. Mitteilung: Dimethylamino-äthyläther als Spaltungsprodukt des Thebain-jodmethylates und des Kodeinon-jodmethylates. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3499 [1904]. — L. Knorr, Synthetische Darstellung des Dimethylamino-äthyläthers. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3504 [1904]. — L. Knorr: Ueber die Synthese eines Piperazinderivates durch Polymerisation des Chloräthylamins und über die Zerlegung der quaternären Salze des Piperazins durch Alkalien. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3507 [1904]. — E. Vongerichten: Ueber Morphenolderivate. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 1851 [1905]. — E. Vongerichten und C. Weilinger: Ueber Aminokodein. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 1857 [1905]. — L. Knorr: Ueber synthetische Basen aus Methylmorphol und Thebaol und ihr Verhalten gegen die das Methylmorphimethin spaltenden Reagentien. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3143 [1905]. — L. Knorr und R. Pschorr: Ueber den Abbau des Morphothebains zu stickstofffreien Phenanthrenderivaten. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3153 [1905]. — L. Knorr: Thebainon aus Kodeinon. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3171 [1905]. — L. Knorr und R. Pschorr: Spaltungsprodukte des Thebainons. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3172 [1905]. — R. Pschorr, H. Roth und F. Tannhäuser: Umwandlung von α-Methylmorphimethin in die β-Verbindung durch Erhitzen. Kristallographisches Verhalten der beiden Isomeren. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 19 [1906.] — J. D. Riedel, Aktiengesellschaft Berlin: Verfahren zur Darstellung der Bromalkylate des Morphins. D.R.P. Kl. 12 p. Nr. 165898 vom 9. Juni 1904. Zentr.-Bl. **1906** I, 515. — J. D. Riedel, Aktiengesellschaft Berlin, Verfahren zur Darstellung von Bromalkylaten der Morphinalkyläther. D.R.P. Kl. 12 p. Nr. 166362 vom 28. Mai 1904. Zentr.-Bl. **1906** I, 619. — L. Knorr: Zur Kenntnis des Morphins. VII. Mitteilung: Ueberführung des Thebains in Kodeinon und Kodein. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 1409 [1906]. — Vongerichten und Dittmer: Ueberführung von Morphenol in Trioxyphenanthren. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 1718 [1906]. — R. Pschorr: Synthesen und Verhalten einiger neuer Phenanthren-

$C_{14}H_4$ Phenanthrenkern, sechsfach subst.	$[H_6]$ addit. Wasserst.	—OH	Phenolhydroxyl
		>O	indifferenter Sauerstoff
		—OH	alkoholisch. Hydroxyl
		$—CH_2>CH_2$ / $—N<—CH_3$	stickstoffhaltiger Seitenring

Kodein und Thebain, zwei weitere Opiumalkaloide, stehen bekanntlich in nächster Beziehung zum Morphin. Das Kodein $C_{18}H_{21}NO_3$ ist der Methyläther des Morphins, das Thebain unterscheidet sich vom Morphin dadurch, daß es zwei additionelle Wasserstoffatome weniger besitzt und an Stelle der beiden Hydroxyle zwei Methoxyle enthält. Diese nahe Beziehung beider Alkaloide ist, wie wir früher dargelegt haben, von Freund wahrscheinlich gemacht und von Knorr experimentell erwiesen worden.

derivate. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 3106 [1906]. — R. Pschorr: Zur Frage nach der Konstitution des Apomorphins. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 3124 [1906]. — R. Pschorr: Ueber 9-Aethyl-phenanthren. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 3128 [1906]. — R. Pschorr: Halogenderivate von Morphin und Kodein und deren Abbau. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 3130 [1906]. — L. Knorr: Zur Kenntnis des Morphins. VIII. Mitteilung. L. Knorr und H. Hörlein: Ueber das Trioxyphenanthren aus Oxykodein. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 3252 [1906]. — J. D. Riedel, Berlin: Verfahren zur Darstellung von Bromalkylaten der Morphinalkyläther. D.R.P. Kl. 12 p. Nr. 175796 vom 20. Juli 1904. Zentr.-Bl. **1906 II**, 1698. — L. Knorr und H. Hörlein: Ueber die Umwandlung des Chlorokodids in Pseudokodein. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 4409 [1906]. — L. Knorr und H. Hörlein: Ueber ein fünftes Methylmorphimethin. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 4412 [1906]. — F. H. Lees und F. Tutin: Die Verwandlung von Morphin und Kodein in optische Isomere. Proceed. chem. Soc. Lond. **22**, 253 [1906]. Zentr.-Bl. **1907 I**, 352. — L. Knorr und H. Hörlein: Notizen über das Verhalten des Chlorokodids bei der Reduktion. Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 376 [1907]. — E. J. Guild: Löslichkeit und Schmelzpunkt von Morphin. Pharm. Journ. [4] 357 [1907]; Ch. Z. **1907 I**, 1337. — Pschorr und Einbeck: Zur Konstitution des Morphins. Ueber die Konstitution des Oxymethyl-Morphimethins. Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 1980 [1907]. — Pschorr: Konstitution des Apomorphins. Ein Beitrag zur Konstitutionsfrage des Morphins. Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 1984 [1907]. — Knorr und Hörlein: Zur Kenntnis des Morphins. IX. Mitteilung: Ueber das Isokodeinon und über die Isomerie von Kodein, Isokodein und Pseudokodein. Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2032 [1907]. — Knorr und Hörlein: Zur Kenntnis des Morphins. X. Mitteilung: 3,4-Dimethoxy-9-amino-phenanthren aus 3,4-Dimethoxy-phenanthren-9-karbonsäure. Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2040 [1907]. — Knorr und Hörlein: Zur Kenntnis des Morphins. XI. Mitteilung: Notiz über das Oxy-methyl-morphimethin (Keto-dihydro-methylmorphimethin). Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2042 [1907]. — Vongerichten und Hübner: Einwirkung von Halogen auf Morphinderivate. Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2827 [1907].

Durch konzentrierte Salzsäure wird Morphin in Apomorphin, $C_{17}H_{17}NO_2$, umgewandelt. Aus Thebain entstehen durch das gleiche Reagens zwei einander isomere Verbindungen der Zusammensetzung $C_{18}H_{19}NO_3$; eine sekundäre Base, das Thebenin, und eine tertiäre, das Morphothebain, je nachdem verdünnte oder konzentrierte Salzsäure zur Anwendung kommt. Bei der jetzt klargestellten nahen Verwandtschaft des Thebains zum Morphin werden auch die beiden letztgenannten Abbauprodukte, ebenso wie das Apomorphin, zur Beurteilung der Konstitution des Morphins, des wichtigsten Alkaloids der Gruppe, vielfach herangezogen. Ferner spielen Substitutionsprodukte von Morphin, Kodein, Thebain — Halogen-, Nitro-, Oxyderivate etc. — bei den Untersuchungen zur Konstitutionserforschung in neuester Zeit eine Rolle.

Halogen- und Nitroderivate von Morphin und Kodein.

Wasserfreie, flüssige Chlor- oder Bromwasserstoffsäure spaltet Morphin nicht, sondern führt zum Ersatz des alkoholischen Hydroxyls durch Halogen [1]),

$$C_{17}H_{18}NO_2(OH) \longrightarrow C_{17}H_{18}NO_2Cl,$$

und es entstehen die gleichen Produkte wie sie von Schryver und Lees [2]) durch Einwirkung von Phorphorchloriden auf Morphin erhalten wurden. Das *Chloromorphid* $C_{17}H_{18}NO_2Cl$ kristallisiert aus Methylalkohol in Prismen vom Schmp. 192°. Das *Bromomorphid* $C_{17}H_{18}NO_2Br$ kristallisiert in Nadeln vom Schmp. 170°. In beiden, wie auch im Chloro- oder Bromokodid, läßt sich das Halogen leicht gegen schwefelhaltige Radikale ersetzen. Mit Kaliumsulfhydrat bildet sich unter gleichzeitiger Oxydation eine dimolekulare Verbindung, z. B. aus Chlorokodid das *Bisthiokodid* (Schmp. 200°)

$$2C_{18}H_{20}NO_2Cl + 2KSH \longrightarrow [2C_{18}H_{20}NO_2 . SH] + O$$
$$= (C_{18}H_{20}NO_2 . S-)_2,$$

während mit Merkaptannatrium *Aethylthiokodid* (Schmp. 145°) entsteht,

$$C_{18}H_{20}NO_2Cl + NaSC_2H_5 = C_{18}H_{20}NO_2 . SC_2H_5 + NaCl.$$

Das *Chloromethylmorphimethin* (sein Chlorhydrat schmilzt bei 177 bis 178°) kann nicht durch Spalten des Chlorokodidjodmethylates mit Natronlauge erhalten werden, da hierbei nur halogenfreie, amorphe Produkte entstehen. Es läßt sich aber gewinnen durch Behandeln von α-Methylmorphimethin mit Phosphortrichlorid in Chloroformlösung.

---

[1]) R. Pschorr, Ber. d. d. chem. Ges. 39, 3130 [1906].

[2]) Schryver und Lees, Journ. chem. Soc. 77, 1092 [1900].

Bei der Spaltung durch Kochen mit Essigsäureanhydrid liefert es die gleichen Spaltungsprodukte wie das α-Methylmorphimethin selbst. Es zerfällt in Acetylmethylmorphol und Dimethyloxäthylamin. Die Bildung des ersteren ist einer von den zahlreichen Beweisen, die neuerdings dafür erbracht wurden, daß bei dieser Spaltungsreaktion aus dem α-Methylmorphimethin das alkoholische Hydroxyl und nicht, der früheren Annahme nach, der indifferente Sauerstoff abgespalten wird, da im letzteren Falle aus dem chlorierten α-Methylmorphimethin ein Chlormethylmorphol hätte entstehen müssen.

Das *Nitrokodein* vom Schmp. 217° wurde von Vongerichten und Weilinger[1]) durch Reduktion mit Zinn und Eisessig in *Diacetylamino-kodein* von Schmp. 120° überführt. Die Morpholspaltung des letzteren wurde durch Erhitzen seines Jodmethylates mit Essigsäureanhydrid auf 160 bis 170° durchgeführt und liefert ein acetyliertes Amino-methylmorphol.

Verwandlung des Morphins und Kodeins in Isomere.

Schryver und Lees[2]) haben zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß die Chlor- und Bromderivate des Morphins und Kodeins von den Typen $C_{17}H_{18}O_2N.X$ bezw. $C_{18}H_{20}O_2N.X$ bei der Hydrolyse mit Wasser nicht nur die ursprünglichen Basen regenerieren, sondern stets Gemische mit isomeren Basen liefern, von denen sie *Isomorphin*, β-*Isomorphin* und *Isokodein* beschrieben haben.

Aus dem Kodein (Schmp. 155°) sind bisher zwei isomere Basen dargestellt worden. Schryver und Lees[3]) haben durch Einwirkung von Phosphortribromid auf Kodein ein Bromokodid gewonnen, bei dessen Behandlung mit kochender Essigsäure sie Isokodein vom Schmp. 144° erhielten. Das Chlorokodid, das aus Kodein unter der Einwirkung von Phosphorpentachlorid[4]) oder Phosphortrichlorid entsteht (siehe S. 90), lieferte bei der gleichen Behandlung das *Pseudokodein* vom Schmp. 180°[5]).

Kodein ——→ Bromokodid ——→ Isokodein
Kodein ——→ Chlorokodid ——→ Pseudokodein.

---

[1]) Vongerichten und Weilinger, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 1857 [1904].

[2]) Schryver und Lees, J. Chem. Soc. London **77**, 1024; **79**, 563; Lees und Tutin, Proceed. Chem. Soc. **22**, 253. Chem. Zentr.-Bl. **1900 II**, 340, 635; **1901 I**, 1057, 1230; **1907 I**, 352.

[3]) Schryver und Lees, Journ. Chem. Soc. **79**, 576 [1901].

[4]) Vongerichten, Ann. **210**, 107 [1881].

[5]) Knorr und Hörlein, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 4409 [1906].

Knorr und Hörlein[1]) haben Isokodein und Pseudokodein der Oxydation mit Chromsäure unterworfen. Beide Basen verhalten sich dabei ähnlich dem Kodein. Sie werden unter Verlust von zwei Wasserstoffatomen beide in das gleiche Keton verwandelt, das sich von dem Kodeinon, dem Oxydationsprodukt des Kodeins, charakteristisch unterscheidet und als Isokodeinon bezeichnet wird. Daraus sowie aus dem Abbau des Isokodeinons zu einem Phenanthrenderivat, das mit dem entsprechenden Phenanthrenkörper aus Kodeinon isomer ist, ergeben sich die Schlußfolgerungen:

1. *Isokodein und Pseudokodein sind strukturidentisch und nur optisch isomer, analog dem Borneol und Isoborneol oder Tropin und Pseudotropin.*

2. *Das Kodein ist mit Isokodein und Pseudokodein strukturisomer.*

Die Isomerie des Kodeins mit Iso- und Pseudokodein kann hiernach nur auf die verschiedene Stellung des Alkoholhydroxyls zurückgeführt werden, und man ist zu der Annahme gezwungen, daß bei der Umwandlung des Kodeins in die isomeren Basen eine Verschiebung des Alkoholhydroxyls eintritt.

Die stickstoffhaltigen Spaltungsprodukte des Morphins, Kodeins und Thebains.

Die Alkaloide Morphin, Kodein und Thebain sind, wie wir früher näher erörtert haben, Abkömmlinge des 3,4,6-Trioxyphenanthrens:

HO OH OH

und die Funktionen der drei Sauerstoffatome des Morphins entsprechen dem Schema:

(Alkoholhydroxyl) HO (indifferent. Sauerstoff) O (Phenolhydroxyl) OH

[1]) Knorr und Hörlein, Ber. d. d. chem. Ges. 40, 2032 [1907].

An diesem zum Teil reduzierten Kern des Phenanthrens ist der Komplex: $CH_2 . CH_2 . N(CH_3)$ ringförmig angegliedert, der aus dem Thebain und Kodeinon durch Essigsäureanhydrid als Aethanolmethylamin abgespalten wird. Es ließ sich noch nichts darüber angeben, an welchen Stellen des Phenanthrenkernes dieser Seitenring angegliedert sei. Auch war die wichtige Frage, ob das Endkohlenstoffatom dieses Komplexes direkt oder durch Vermittlung des indifferenten Sauerstoffs an den Phenanthrenkern gebunden sei, noch nicht entschieden.

Um weitere Beiträge zur Lösung dieser Fragen zu liefern, hat L. Knorr von neuem die basischen Spaltungsprodukte des Methylmorphimethins, des Thebainjodmethylates und Kodeinonjodmethylates studiert [1]).

Die **Spaltung des Methylmorphimethins mit Salzsäuregas** ist von Knorr am α-Methylmorphimethin bereits vor längerer Zeit [2]) studiert worden. Als stickstofffreies Spaltungsprodukt wurde je nach der Versuchstemperatur Morphol:

OH OH

oder Methylmorphol in Form der Acetylderivate isoliert. Bezüglich des basischen Spaltungsproduktes wurde damals von L. Knorr die Vermutung ausgesprochen, daß der basische Komplex in Form des Chloräthyldimethylamin $Cl . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_2$ austrete. Diese Vermutung hat sich jetzt bei näherer Untersuchung des Spaltungsprozesses als richtig erwiesen; doch gelingt es nicht, das Chloräthyldimethylamin als solches zu fassen. Man erhält an seiner Stelle ein Gemenge der beiden Basen:

$$(CH_3)_2N . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_2$$

Tetramethyläthylendiamin,

$$HO . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_2$$

Aethanoldimethylamin.

Diese Basen bilden sich nämlich, wie L. Knorr ebenfalls gefunden hat, aus dem Chloräthyldimethylamin, wenn dessen Salze mit überschüssigen Laugen erhitzt werden [3]).

---

[1]) L. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. 37 [1904], 3494, 3499, 3504.

[2]) L. Knorr, ebenda 27 [1894], 1147.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. 37 [1904], 3507.

Die **Spaltung des α- oder β-Methylmorphimethins mit Natriumäthylat**[1]) ergab neben Methylmorphol den bisher noch unbekannten Dimethylaminoäthyläther:

$$(CH_3)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_3.$$

Diese Base läßt sich nach L. Knorr[2]) synthetisch gewinnen durch Einwirkung von Dimethylamin auf Jodäther:

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>NH + JCH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot C_2H_5 = \begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\underset{H\ J}{\underset{\wedge}{N}} \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot C_2H_5,$$

oder durch Erhitzen von Chloräthyldimethylamin mit Natriumäthylat:

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot Cl + NaOC_2H_5 =$$

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OC_2H_5 + NaCl.$$

Die **Spaltung des Thebainjodmethylates durch Erhitzen mit Alkohol**[3]) auf 160 bis 165° liefert als Spaltungskörper Thebaol und Dimethylaminoäthyläther. In geringer Menge scheint auch Dimethylamin gebildet zu werden.

Die **Spaltung des Kodeinonjodmethylates beim Erhitzen mit Alkohol** auf 150 bis 160° verläuft in ganz analoger Weise wie die des Thebainjodmethylates. Die Hauptprodukte der Zerlegung sind Dimethylaminoäthyläther und 3-Methoxy-4,6-dioxyphenanthren:

HO OH O.CH$_3$

Die Spaltung des Thebainjodmethylates und Kodeinjodmethylates durch Alkohol zeigt, daß diese Substanzen außerordentlich labile Verbindungen darstellen, aus denen die dreigliedrige Kette des Seitenringes — C.C.N — mit großer Leichtigkeit abgestoßen wird.

Vor allem ist es interessant, daß dieser dreigliederige Komplex des Seitenringes bei den eben angeführten Spaltungen in Form des Dimethylaminoäthyläthers erhalten wird; denn es ist klar, daß diese

[1]) L. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3496 [1904].

[2]) Ebenda 3504.

[3]) Ebenda 3500.

Aetherbase kein primäres Spaltungsprodukt darstellt. Nach L. Knorr bleibt nur die Annahme übrig, daß die dreigliedrige Kette des Seitenringes in Form einer ungesättigten Verbindung, wahrscheinlich als Vinyldimethylamin $(CH_3)_2N . CH : CH_2$ abgelöst wird, das sich in nascierendem Zustande mit Alkohol zur Aetherbase vereinigt:

$$(CH_3)_2N . CH : CH_2 + C_2H_5OH = (CH_3)_2N . CH_2 . CH_2 . OC_2H_5.$$

In gleicher Weise könnte dann auch die Bildung der Essigester von Hydraminen bei den Essigsäureanhydridspaltungen durch Anlagerung von Essigsäure an die primär gebildete Vinylbase gedeutet werden:

$$(CH_3)_2N . CH : CH_2 + CH_3 . COOH = (CH_3)_2N . CH_2 . CH_2 . O . COCH_3.$$

Der direkte Beweis für diese Annahme konnte zwar bisher nicht erbracht werden, weil es nicht geglückt ist, das Vinyldimethylamin darzustellen und auf seine Additionsfähigkeit zu prüfen. Aber L. Knorr konnte auf andere Weise weiteres experimentelles Material zur Lösung der Frage beibringen[1]). Es gelang ihm nämlich, die Spaltungsstücke, welche aus dem Methylmorphimethin und Thebain bei der Essigsäureanhydridspaltung hervorgehen, durch ätherartige Verknüpfung wieder zu vereinigen, er konnte durch Einwirkung der Natriumsalze des Thebaols und Methylmorphols auf Chloräthyldimethylamin $Cl . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_2$ die entsprechenden Phenanthroläther (Formel I und II) gewinnen. Der Vergleich dieser synthetischen Alkaloide, namentlich des basischen Morpholäthers (II) mit dem Methylmorphimethin, dem auf Grund der Oxazinhypothese die Formel III hätte zukommen müssen, ergab nun wesentliche Unterschiede im Verhalten dieser Verbindungen.

I

$—O . CH_3$

$—O . CH_2 . CH_2 . N<^{CH_3}_{CH_3}$

$—O . CH_3$

II

$—O . CH_3$

$—O . CH_2 . CH_2 . N<^{CH_3}_{CH_3}$

[1]) L. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 3143 [1905].

III —O . CH_3
—O . CH_2 . CH_2 . N$<^{CH_3}_{CH_3}$
H_2
—OH

Insbesondere zeigen die synthetischen Basen einerseits, das Methylmorphimethin anderseits im Grad der Festigkeit, mit welcher der Komplex-CH_2 . CH_2 . $N(CH_3)_2$ an dem stickstofffreien Teil haftet, ganz erhebliche Unterschiede. Während zum Beispiel das Methylmorphimethin durch Natriumäthylatlösung unter Bildung von Dimethylaminoäthyläther zerlegt wird, erwiesen sich die Phenanthroläther I und II gegen Natriumäthylatlösung bei 150° vollkommen beständig. Dieser charakteristische Unterschied im Verhalten der synthetischen Basen, verglichen mit Methylmorphimethin, liefert den zweiten gewichtigen Beweis dafür, daß die Bindung des Komplexes C_2H_4 . $N(CH_3)_2$ im Methylmorphimethin nicht die gleiche sein kann wie bei den Phenantroläthern des Oxäthyl-dimethylamins, also nicht durch einen Aethersauerstoff vermittelt sein kann.

In Uebereinstimmung mit diesem Ergebnis steht die von Knorr und Pschorr gemeinschaftlich gemachte Beobachtung, nach welcher das später zu besprechende Thebainon in gleicher Weise wie Methylmorphimethin durch Essigsäureanhydrid unter Abspaltung von Oxäthyldimethylamin zerlegt wird, obschon diese Verbindung keinen indifferenten Sauerstoff mehr enthält (siehe spätere Ausführungen).

Die Annahme eines Oxazinringes im Morphin und Thebain hat sich also aus den angeführten Gründen als unhaltbar erwiesen; es bleibt kein Zweifel, daß der indifferente Sauerstoff in den Morphinalkaloiden wie in dem von Vongerichten entdeckten Methylmorphenol,

O
OCH$_3$
,

dem Spaltungsprodukt des β-Methylmorphimethins, als Glied eines Furanringes, eine Brücke zwischen den Stellen 4 und 5 des Phenanthrenkerns bildend, angenommen werden muß. Der Komplex — $C_2H_4 . N . CH_3$ muß dementsprechend im Methylmorphimethin und den Morphinalkaloiden mit Kohlenstoffbindung am Phenanthrenkern haften.

Die stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins.

Ueber Morphenolderivate.

Das Morphenol, dem, wie wir schon früher berichtet haben, die Formel I

I II III

zukommt, ist bisher in seinen Derivaten wenig untersucht worden, da dieses stickstofffreie Spaltungsprodukt des Morphins bisher nur in geringer Ausbeute erhalten werden konnte. Da die Ausbeute an Morphenolmethyläther (Formel II) bei der Spaltung des β-Methylmorphimethinjodmethylats neuerdings auf über 60% der Theorie gesteigert werden konnte, hat E. Vongerichten[1]) die eingehendere Untersuchung der Derivate dieses Körpers begonnen.

Bei der Bromierung des Morphenolmethyläthers wie des Acetylmorphenols erhält man ein Monobromderivat; dasselbe liefert bei weiterer Bromierung ein Dibromadditionsprodukt, das völlig dem Additionsprodukt von Brom an Phenanthren (Formel III) entspricht.

Die Bildung dieses Dibromids ist als ein weiterer Beweis für die Annahme obiger Strukturformel des Morphenols anzusehen; denn wie beim Phenanthren werden auch beim Brommethylmorphenol die

[1]) Vongerichten, Ber. d. d. chem. Ges. 38 [1905], 1851.

zwei Bromatome sich an die Brückenkohlenstoffe addieren, und daraus folgt, daß diese Brückenkohlenstoffe in keiner Weise mit dem Brückensauerstoff in Bindung stehen.

Dem β-Methylmorphimethin, durch dessen Spaltung der Morphenolmethyläther gewonnen wird, liegt ohne Zweifel die Struktur des Morphenols zu Grunde. Die Gruppe $.CH_2.CH_2.N(CH_3)_2$, welche das Morphenol zu β-Methylmorphimethin ergänzt, dürfte dann wohl an Stelle 1 oder 8 stehen.

Morphin tauscht leicht ein Wasserstoffatom gegen Chlor, Brom oder die Nitrogruppe aus (vergl. S. 90). Es war von vornherein zu erwarten, daß diese Substitution in dem Benzolkerne stattfindet, in welchem das Phenolhydroxyl des Morphins enthalten ist. Das konnte auch für das Nitro- bezw. Amidokodein erwiesen werden [1]). Denn das Spaltungsprodukt des letzteren, das Amidomethylmorphol, lieferte bei der Oxydation ein stickstoffhaltiges Chinon, das mit aller Sicherheit als verschieden erkannt wurde von dem Acetylmethylmorpholchinon, welches hätte erhalten werden müssen, wenn bei der Nitrierung des Kodeins die Nitrogruppe an einem Brückenkohlenstoff gebunden worden wäre.

Ueberführung von Morphenol in 3,4,5-Trioxyphenanthren.

Die Bildung von Apomorphin [2]), von Dihydrothebain [3]) und auch die Morpholbildung beruhen im wesentlichen auf der Lösung des Sauerstoffringes im Morphin und Thebain.

Im Morphenol selbst ist die Spaltung dieses Ringes zunächst gelungen durch Einwirkung von Natrium und Alkohol auf Morphenolmethyläther:

CH_3O … O (Morphenol-methyläther) $+ H_2 =$ CH_3O OH (Methyl-morphol)

Morphenol-methyläther. — Methyl-morphol.

Nunmehr gelang es Vongerichten [4]) und Dittmer durch Schmelzen von Morphenol mit Kalihydrat ziemlich glatt ein Trio-

[1]) Vongerichten und Weilinger, Ber. d. d. chem. Ges. 38 [1905], 1857.
[2]) R. Pschorr, H. Jäckel, H. Fecht, Ber. d. d. chem. Ges. 35, 4377 [1902].
[3]) M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. 32, 175 [1899].
[4]) Vongerichten und Dittmer, Ber. d. d. chem. Ges. 39, 1718 [1906].

xyphenanthren vom Schmelzpunkt 148° zu gewinnen, entsprechend dem Schema:

Durch Oxydation des acetylierten Trioxyphenanthrens wird ein Chinon erhalten, welches verschieden ist vom Morpholchinon. Daraus folgt, daß keine der Hydroxylgruppen dieses Trioxyphenanthrens an Stelle 9 oder 10 des Phenanthrenkernes sitzt.

Trioxyphenanthren aus Oxykodein.

Das *Methyldiacetyltrioxyphenanthren* (Schmelzpunkt 202°) ist von Pschorr und Kuhtz[1]) aus einem Dichlormethylmorphimethin, von Knorr und Schneider[2]) beim Abbau des Oxykodeins erhalten worden. Es liefert bei der Oxydation *Methylacetylmorpholchinon*[3]). Es bleibt somit für die Substanz noch die Wahl zwischen den beiden folgenden Formeln,

zwischen welchen bisher nicht entschieden werden konnte.

Der Verlauf vom Abbau des Oxykodeins — als basisches Spaltungsprodukt wurde Aethanoldimethylamin isoliert — ist vollkommen

[1]) Pschorr und Kuhtz, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 3137 [1906].
[2]) Knorr und Schneider, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 1414 [1906].
[3]) Knorr und Schneider, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 3252 [1906].

analog der Morpholspaltung des Kodeins bezw. Methylmorphimethins. Das Methyldiacetyltrioxyphenanthren aus Oxykodein steht zu dem Methylacetylmorphol aus Kodein noch in der gleichen Beziehung wie Oxykodein zu Kodein, ein Beweis, daß das ins Kodein bei der Oxydation mit Chromsäure eingetretene Hydroxyl bei dem Abbau des Oxykodeins erhalten bleibt. Dieses Hydroxyl haftet aus dem oben angeführten Grunde an einem der „Brückenkohlenstoffatome" des Phenanthrenkerns. Da es nun sowohl im Oxykodein als auch im Oxymethylmorphimethin als Alkoholhydroxyl fungiert, so steht es außer Zweifel, daß die „Brücke" des Phenanthrenkernes nicht nur im Kodein, sondern auch im Methylmorphimethin dihydriert ist.

Isomere Methylmorphimethine.

Man kannte bisher vier Methylmorphimethine, welche als α-, β-, γ- und δ-Verbindung unterschieden worden sind.

Das von Hesse[1]) und Grimaux[2]) entdeckte α-Methylmorphimethin entsteht aus dem Kodeinjodmethylat unter dem Einflusse heißer Alkalilaugen.

In gleicher Weise behandelt, liefert das Isokodeinjodmethylat das γ-Isomere[3]).

α- und γ-Methylmorphimethin lassen sich durch Erwärmen mit einer weingeistigen Kaliumhydroxydlösung in das β- und δ-Isomere umlagern[4]). Die Umwandlung von α- in β-Methylmorphimethin läßt sich auch durch Erhitzen der Base erzielen.

Beim Schmelzen von α-Methylmorphimethin im Vakuum entsteht zunächst eine violett gefärbte Flüssigkeit, deren Farbe bei weiterem Erhitzen plötzlich in ein helles Gelb umschlägt. Steigert man die Temperatur im geeigneten Moment rasch, so destilliert ein hellgelbes Oel nahezu unzersetzt unter 12 mm Druck bei ca. 220 bis 240° über, das sich als β-Methylmorphimethin erweist[5]).

Knorr und Hörlein konnten noch *ein fünftes Methylmorphimethin* gewinnen durch Kochen des Pseudokodeinjodmethylates mit Natronlauge[6]). Die als ε-*Methylmorphimethin* bezeichnete Verbindung

---

[1]) Hesse, Ann. d. Chem. **222**, 218 [1884].

[2]) Grimaux, Compt. rend. **92**, 1140, 1228; **93**, 591. Ann. Chim. [5] **27**, 276.

[3]) Schryver und Lees, Journ. chem. Soc. **79**, 557 [1901].

[4]) Knorr und Smiles, Ber. d. d. chem. Ges. **35**, 3009 [1902]; Knorr und Hawthorne, ebenda **35**, 3012 [1902].

[5]) Pschorr, Roth und Tannhäuser, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 19 [1906].

[6]) L. Knorr und Hörlein, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 4412 [1906].

ist linksdrehend und unterscheidet sich dadurch scharf von den isomeren β-, γ- und δ-Methylmorphimethinen.

Der Unterschied von ε- und α-Methylmorphimethin ist am deutlichsten aus dem Vergleiche der chlorwasserstoffsauren Salze und der Jodmethylate beider Basen ersichtlich.

	α-Methylmorphimethin	ε-Methylmorphimethin
Hydrochlorat aus Aceton kristallisiert	enthält 2 Mol. Wasser, Nadeln, schmilzt unter Aufschäumen bei ca. 105°	enthält 1 Mol. Wasser, Würfel, schmilzt unter Aufschäumen bei ca. 150°.
Jodmethylat aus Wasser kristallisiert	sternförmig gruppierte Blättchen, Schmelzpunkt 245°	Nadeln, Schmelzpunkt 195 bis 200°.

Apomorphin.

Es entsteht, wie früher ausgeführt wurde, durch Einwirkung wasserentziehender Mittel — z. B. konzentrierter Salzsäure — auf Morphin

$$C_{17}H_{19}NO_3 = H_2O + C_{17}H_{17}NO_2$$

und ist neuerdings von Pschorr vielfach zur Lösung der Konstitutionsfrage des Morphins, des wichtigsten Alkaloides der Gruppe, herangezogen worden.

Bevor wir hierauf eingehen sei bemerkt, daß durch Ueberführung des Apomorphins in die verschiedenen quaternären Salze Präparate erhalten wurden, die die spezifische Brechwirkung des Apomorphins besitzen, vor diesem indes den Vorzug haben, in Wasser äußerst leicht löslich zu sein und (mit Ausnahme des Jodmethylats) in Substanz wie in Lösung eine erhöhte Haltbarkeit zu zeigen [1]).

Am geeignetsten für therapeutische Zwecke erwies sich das **Apomorphinbrommethylat,** welches unter dem Namen **Euporphin** in den Handel gebracht wurde. Es besitzt vor dem Apomorphin den Vorzug, in geringerem Grade Brechreiz hervorzurufen, auf das Herz

[1]) R. Pschorr, Verfahren zur Herstellung leicht löslicher, haltbarer Alkylapomorphiniumsalze. D.R.P. Kl. 12 p. Nr. 158620 vom 30. Juli 1903. Chem. Zentr.-Bl. **1905 I**, 702. J. D. Riedel, Aktiengesellschaft Berlin, Verfahren zur Herstellung leicht löslicher, haltbarer Alkylapomorphiniumsalze. Zus.-Pat. zu Nr. 158620. Chem. Zentr.-Bl. **1906 I**, 1067.

bedeutend weniger einzuwirken und länger ohne Schaden für die Kranken gebraucht werden zu können. Die Darstellung des Apomorphinbrommethylats erfolgt nach Pschorrs Verfahren folgendermaßen:

Apomorphin wird mit Dimethylsulfat behandelt; das zuerst entstandene methylschwefelsaure Salz des Methylapomorphins wird sodann mit einer gesättigten Bromkaliumlösung umgesetzt und gleichzeitig ausgesalzen:

$$C_{17}H_{17}O_2N + (CH_3)_2SO_4 = C_{17}H_{17}O_2N{<}\begin{matrix}CH_3\\ SO_4 . CH_3\end{matrix}$$

$$C_{17}H_{17}O_2N{<}\begin{matrix}CH_3\\ SO_4CH_3\end{matrix} + KBr = C_{17}H_{17}O_2N{<}\begin{matrix}CH_3\\ Br\end{matrix} + CH_3SO_4K.$$

Der entsprechende Abkömmling des Kodeins, das Kodeinbrommethylat kommt unter dem Namen Eukodin in den Handel.

Eine eingehende Untersuchung des Apomorphins unternahm Pschorr[1]) vor einigen Jahren gemeinsam mit Jäckel und Fecht. Wir haben dieselbe schon im letzten Bericht genügend gewürdigt. Die erneut von Pschorr, Einbeck und Spangenberg[2]) in Angriff genommene Bearbeitung des Apomorphins, welche erst mit Aussicht auf Erfolg unternommen werden konnte, nachdem es Pschorr[3]) und Caro gelungen war, die Methylierung des Apomorphins durch Anwendung von Dimethylsulfat an Stelle von Diazomethan in glatter Weise durchzuführen, bestätigte die folgende vor fünf Jahren von Pschorr aufgestellte Formel:

H₂ N.CH₃ CH₂ H CH₂ HO— OH

Apomorphin.

Dieselbe führte zu der auf S. 2 angeführten „Pyridinformel" des Morphins und Thebains.

---

[1]) Pschorr, Jäckel und Fecht, Ber. d. d. chem. Ges. 35, 4379 [1902].

[2]) Pschorr, Einbeck und Spangenberg, Ber. d. d. chem. Ges. 40, 1984, 1995, 1998 [1907].

[3]) Pschorr und Caro, Ber. d. d. chem. Ges. 39, 3124 [1906].

Thebain[1]).

Wichtige neue Untersuchungen über Thebain mußten bereits im vorhergehenden bei der Besprechung von Morphin und Kodein Erwähnung finden. (Man vergl. S. 94, 95, 96.)

Das Thebain steht in nächster Beziehung zum Morphin und Kodein. Es unterscheidet sich vom Morphin dadurch, daß es zwei additionelle Wasserstoffatome weniger besitzt und an Stelle der beiden Hydroxyle zwei Methoxyle enthält. Durch Salzsäure, welche das Morphin in Apomorphin überführt, entstehen aus Thebain zwei isomere Verbindungen der Zusammensetzung $C_{18}H_{19}NO_3$; eine sekundäre Base, das Thebenin und eine tertiäre, das Morphothebain, je nachdem verdünnte oder konzentrierte Salzsäure zur Anwendung kommt. Beide sind neuerdings eingehend studiert worden und man hat dabei beachtenswerte Resultate für die Beurteilung der Konstitution von Morphin, Kodein und Thebain gewonnen.

Zur Ergänzung der bereits im vorhergehenden gemachten Angaben mögen die folgenden Ausführungen dienen.

---

[1]) **Zusammenstellung der seit 1. Januar 1904 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** R. Pschorr und C. Massaciu: Ueber die Konstitution des Thebenins. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 2780 [1904]. — L. Knorr: Zur Kenntnis des Morphins. VI. Mitteilung: Dimethylamino-äthyläther als Spaltungsprodukt des Thebain-jodmethylates und des Kodeinon-jodmethylates. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3499 [1904]. — L. Knorr: Synthetische Darstellung des Dimethylamino-äthyläthers. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3504 [1904]. — Pschorr und Einbeck: Ueber 1²-Ammoäthyl-2-oxybenzol und dessen Methyläther. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 2067 [1905]. — L. Knorr: Ueber synthetische Basen aus Methylmorphol und Thebaol und ihr Verhalten gegen die das Methylmorphimethin spaltenden Reagentien. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3143 [1905]. — L. Knorr und R. Pschorr: Ueber den Abbau des Morphothebains zu stickstofffreien Phenanthrenderivaten. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3153 [1905]. — R. Pschorr: Ueber das Thebainon, ein durch Reduktion von Thebain entstehendes Keton. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3160 [1905]. — L. Knorr: Thebainon aus Kodeinon. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3171 [1905]. — L. Knorr und R. Pschorr: Spaltungsprodukte des Thebainons. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3172 [1905]. — M. Freund: Untersuchungen über das Thebain. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3234 [1905]. — R. Pschorr und W. Haas: Spaltung des Thebains durch Benzoylchlorid. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 16 [1906]. — M. Freund: Untersuchungen über das Thebain. Verwandlung des Thebains in Kodein. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 844 [1906]. — L. Knorr: Zur Kenntnis des Morphins. VII. Mitteilung: Ueberführung des Thebains in Kodeinon und Kodein. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 1409 [1906]. — Pschorr und Halle: Zur Konstitution des Morphothebains. Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2004 [1907].

Spaltung des Thebains durch Benzoylchlorid.

α-Methylmorphimethin, ein Abbauprodukt des Morphins, zerfällt, wie wir früher näher dargelegt haben, beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in ein Phenanthrenderivat und Acetyläthanoldimethylamin. M. Freund[1]) wies nach, daß aus dem Thebain in analoger Weise Acetylthebaol, das *3,6-Dimethoxy-4-acetoxyphenanthren*, und *Acetyläthanolmethylamin* entsteht.

In der Absicht, ein Zwischenprodukt dieser Spaltung zu isolieren, ließen Pschorr und Haas[2]) Benzoylchlorid bei 0° auf Thebain einwirken. Es zeigte sich jedoch, daß auch unter diesen milderen Bedingungen die gleiche Spaltung eintritt unter Bildung der Benzoylderivate des Thebaols und Aethanolmethylamins. Schon bei 0° wird also durch Benzoylchlorid im Thebain der Furanring, sowie der stickstoffhaltige Ring aufgespalten und eine C-C-Bindung gelöst entsprechend dem Schema:

H_3CO · H_3CO · O ; H_2 ; $N<^{CH_3}_{CH_2}$ · $.CH_2$ ⟶ H_3CO · HO · H_3CO · + H CH_3 N · CH_2 · CH_2 · OH

Einen ähnlichen leichten Zerfall in Base und Phenanthrenderivat, Dimethylaminoäthyläther und Thebaol, beobachtete Knorr beim Erhitzen von Thebainjodmethylat mit Alkohol auf 160°[3]) (siehe S. 94).

In beiden Fällen ist wohl als Grund für die leichte Spaltbarkeit der Uebergang vom hydrierten zum aromatischen System anzusehen.

Abbau des Thebenins und Morphothebains zu stickstofffreien Phenanthrenderivaten.

L. Knorr hat das Kodeinon, ein im vorhergehenden mehrfach erwähntes Oxydationsprodukt des Kodeins, in Thebenin und Morpho-

[1]) M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1357 [1897].
[2]) Pschorr und Haas, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 16 [1906].
[3]) L. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3500 [1904].

thebain verwandelt. Beide Verbindungen entstehen aus Thebain durch Einwirkung von Salzsäure (siehe S. 103).

Der Hofmannsche Abbau des Thebenins, der von Pschorr und Massaciu[1]) studiert worden ist, hat ähnliche Ergebnisse geliefert wie der in früheren Berichten behandelte Abbau des Apomorphins. Er führt nämlich schließlich zu einer Trimethoxyphenanthrenkarbonsäure, wodurch bewiesen wird, daß der Komplex .C.C.N., dessen Haftstellen in den Morphiumalkaloiden noch zu ermitteln sind, im Thebenin ebenso wie im Apomorphin mit Kohlenstoffbindung an den Phenanthrenkern angegliedert ist, also ohne Vermittlung von Sauerstoff.

Bei der Untersuchung des Morphothebains sind Knorr und Pschorr[2]) durch die Methode der erschöpfenden Methylierung zu einem Trimethoxy-vinyl-phenanthren und von diesem durch Oxydation zu einer Trimethoxy-phenanthrenkarbonsäure gelangt, welche Produkte von den entsprechenden Abbauprodukten des Thebenins verschieden sind.

Zusammenstellung der aus Morphothebain und aus Thebenin dargestellten Verbindungen[3]).

		Aus Morphothebain	Aus Thebenin
Hydrochlorat	$C_{18}H_{19}NO_3 . HCl$	Schmp. 256 b. 260°, Ber. **32**, 189 [1899]	Schmp. 235°, Ber. **30**, 1375 [1897]
Triacetylverbindung	$C_{24}H_{25}NO_6$	Schmp. 193 b. 194°, Ber. **32**, 190 [1899]	Schmp. 160 b. 161°, Ber. **30**, 1376 [1897]
Dimethylmethinjodmethylat	$C_{22}H_{28}NO_3J$	Zersetzungspunkt 266 bis 268°	Schmp. 247°
Trimethoxyvinylphenanthren	$C_{19}H_{18}O_3$	Schmp. 60 bis 61° (Ber. **38**, 3153 [1905])	Schmp. 122,5° (Ber. **37**, 2189 [1904])
Trimethoxyvinylphenanthrenpikrat	$C_{19}H_{18}O_3 . C_6H_3N_3O_7$	Schmp. 125 bis 126° (Ber. **38**, 3153 [1905])	Schmp. 110° (Ber. **37**, 2189 [1904])
Trimethoxyphenanthrenkarbonsäure	$C_{18}H_{16}O_5$	Schmp. 201° (Ber. **38**, 3153 [1905])	Schmp. 219 bis 221° (Ber. **37**, 2189 [1904])

Da Thebenin und Morphothebain beide aus dem Thebain (und in gleicher Weise aus dem Kodeinon) durch Einwirkung von Salz-

[1]) Pschorr und Massaciu, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 2780 [1904].
[2]) L. Knorr und R. Pschorr, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3153 [1905].
[3]) L. Knorr und R. Pschorr, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3172 [1905].

säure unter nicht sehr verschiedenen Versuchsbedingungen (20%ige und 38%ige Salzsäure bei 100°) entstehen, so erscheint die Strukturisomerie beider Reihen von Abbauprodukten, die in der vorstehenden Tabelle zusammengestellt sind, deshalb besonders interessant, weil sie beweist, daß bei der Bildung einer dieser Basen (wenn nicht gar in beiden Fällen) eine Verschiebung von Substituenten des Phenanthrenkerns stattgefunden hat.

Konstitution des Morphothebains.

Morphothebain nimmt ebenso wie das Apomorphin beim Erhitzen mit Benzoylchlorid drei Benzoylreste auf, von denen zwei an die beiden Hydroxyle treten, während der dritte unter Sprengung des stickstoffhaltigen Ringes am Stickstoff fixiert wird[1]). Für die Beurteilung der Konstitution des Morphothebains ist die von Pschorr und Halle[2]) in jüngster Zeit mitgeteilte Beobachtung von Wert, daß diese Tribenzoylverbindung sich zu einem Chinon oxydieren läßt, ohne daß die vorhandenen Substituenten abgespalten werden. Sie zeigt, daß die Kohlenstoffkette des Seitenringes . CH_2 . CH_2 . $N(CH_3)$. R nicht an die Brücke des Phenanthrenkernes angelagert sein kann. Die Aehnlichkeit mit Apomorphin sowohl in der Bildungsweise wie auch im Verhalten macht es wahrscheinlich, daß dem Morphothebain eine ähnliche Konstitution zukommt, wie sie Pschorr für das Apomorphin abgeleitet hat.

H_2 N.CH_3 CH_2 H CH_2 HO. OH

Apomorphin.

H_2 N.CH_3 CH_2 H CH_2 H_3CO. OH OH

Morphothebain.

Abbau des Thebainons.

R. Pschorr erhielt durch Reduktion des Thebainons mit Zinnchlorür und Salzsäure eine Verbindung, welche die Zusammensetzung

[1]) Knorr u. Pschorr, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3153 [1905].

[2]) Pschorr und Halle, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2004 [1907].

$C_{18}H_{21}NO_3$ besaß und sich somit vom Morphothebain durch einen Mehrgehalt von zwei Wasserstoffatomen unterschied.

Das Reduktionsprodukt enthielt nur mehr ein Methoxyl, es mußte also ebenso wie beim Morphothebain ein Methoxyl verseift worden sein. Ferner ließ sich in der Verbindung ein Phenolhydroxyl durch die Löslichkeit in Alkalien, durch die Bildung eines Mononatriumsalzes und einer Monoacetylverbindung nachweisen. Der Stickstoff ist in ihr mit einem Methyl und einer Kette von zwei Kohlenstoffatomen verbunden, so daß sich die Formel $C_{18}H_{21}NO_3$ zunächst auflösen läßt in

$$(C_{14}H_{10}O)(OCH_3)(OH)(CH_2 . CH_2 . \dot{N} . CH_3).$$

Die Funktion des dritten Sauerstoffatoms ergab sich aus der Beobachtung, daß die Verbindung $C_{18}H_{21}NO_3$ Ketoncharakter besitzt, indem sie mit Phenylhydrazin, Semikarbazid und Hydroxylamin gut charakterisierte Derivate liefert und sich durch Natriumamalgam zum zugehörigen Alkohol reduzieren läßt. Es sind somit die Bindungsverhältnisse der sämtlichen drei Sauerstoffatome festgestellt, *die Existenz eines indifferenten Sauerstoffes ist ausgeschlossen.*

Auf Grund der Ketoneigenschaft wurde die Verbindung $C_{18}H_{21}NO_3$ mit dem Namen „Thebainon" belegt. Es kristallisiert aus der wässerigen Lösung in fast farblosen Schuppen oder Täfelchen, die bei 80 bis 90° schmelzen. Nimmt man für das Thebain die aus den Untersuchungen von Pschorr abgeleitete Pyridinformel an, so würde die Umwandlung des Thebains in Thebainon auf folgendem Vorgang beruhen: Durch die Reduktion wird der indifferente Sauerstoff im Thebain aufgespalten und gleichzeitig das Methoxyl in Stellung 6 verseift. Das so entstehende Zwischenprodukt geht durch die Umwandlung der Enol- in die Ketoform in Thebainon über.

Thebain. ⟶ Thebainon.

Der Abbau des Thebainons in basische und stickstofffreie Spaltungsprodukte hat bemerkenswerte Ergebnisse geliefert[1]). Knorr und Pschorr konnten nämlich das Methylthebainomethin durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in Oxäthyldimethylamin und Dimethylmorphol zerlegen, also ganz analog wie das Methylmorphimethin, Thebain und Kodeinon. *Das interessanteste Ergebnis ist das Auftreten von Oxäthylamin bei der Spaltung des Thebainons, obgleich dasselbe keinen indifferenten Sauerstoff enthält,* wie vorstehend abgeleitet wurde.

Es wird dadurch nämlich bewiesen, daß die Entstehung der Alkoholbasen, die Hydraminbildung, bei der Spaltung des α-Methylmorphimethins nicht, wie man vorher anzunehmen berechtigt war, eine ätherartige Verknüpfung des Komplexes $. C_2H_4\dot{N} . CH_3$ mit dem Phenanthrenkern im Morphin und Thebain durch indifferenten Sauerstoff zur Voraussetzung hat. Vielmehr muß dieselbe durch die beim Abbau des Thebainons gewonnenen Resultate auf die Abspaltung der Seitenkette unter Lösung der Bindung von Kohlenstoff an Kohlenstoff zurückgeführt werden. Die bei der Spaltung auftretenden Hydramine sind also sekundär gebildete Additionsprodukte von primär entstehenden ungesättigten Basen; die „Oxazinformel“ für Morphin und Thebain mußte mit dieser Erkenntnis aufgegeben und ein sauerstofffreier, stickstoffhaltiger Ring angenommen werden.

Zu Gunsten dieser Annahme sprechen auch die Ergebnisse von anderen, zum Teil schon im vorhergehenden besprochenen Arbeiten.

So führten Pschorr und Massaciu für das Thebenin, Knorr und Pschorr für das Morphothebain den Nachweis, daß auch in diesen Morphinderivaten die Kohlenstoffkette des Seitenringes ohne Vermittlung von Sauerstoff an den Phenanthrenkern gebunden ist (siehe S. 105 u. 106). Ein gleiches wurde für das Morphin und Thebain von Knorr aus dem Verhalten synthetischer Basen aus Morphol und Thebaol gegen die methylmorphinspaltenden Reagentien (siehe S. 95) und von Freund aus der Art der Einwirkung magnesiumorganischer Verbindungen auf Thebain geschlossen.

Einwirkung von gemischten Organomagnesiumverbindungen auf Thebain.

Die diesbezüglichen Untersuchungen wurden von M. Freund[2]) ausgeführt.

[1]) L. Knorr und R. Pschorr, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 3172 [1905].
[2]) M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 3234 [1905].



Thebain reagiert lebhaft mit magnesiummetallorganischen Verbindungen; mit einer aus Brombenzol und Magnesium bereiteten ätherischen Lösung von Phenylmagnesiumbromid zusammengebracht, verwandelt sich das Alkaloid glatt in eine Base von der Zusammensetzung $C_{25}H_{27}NO_3$, welche also aus Thebain $C_{19}H_{21}NO_3$ durch Aufnahme der Elemente von 1 Molekül Benzol entstanden ist und von *Freund* *Phenyldihydrothebain* (Säulen, die zwischen 60 bis 65° schmelzen) genannt wird. Daß bei dieser Addition das dritte indifferente Sauerstoffatom des Thebains eine Rolle spielt, ergibt sich aus den Eigenschaften der neuen Base. Dieselbe enthält nämlich außer zwei $-OCH_3$ noch eine Hydroxylgruppe, welche ihr sauren Charakter verleiht, so daß sie nicht nur mit Basen, sondern auch mit Säuren Salze bildet. Daß jenes Sauerstoffatom nicht in Form einer Karbonylgruppe, mit welcher Organomagnesiumverbindungen bekanntlich sehr leicht reagieren, vorhanden ist, ergibt sich aus der Indifferenz des Thebains gegen Hydroxylamin sowohl wie gegen Phenylhydrazin. Organomagnesiumverbindungen addieren sich aber auch leicht an Sauerstoff in ringförmiger Bindung, unter Sprengung derselben, z. B. an Aethylenoxyd.

Würde nun Thebain einen Oxazinring enthalten, so könnte die Bildung einer Base mit sauren Eigenschaften nur unter Sprengung der Sauerstoffbindung in folgender Weise sich vollzogen haben:

$$\begin{matrix}CH_3O\\CH_3O\end{matrix}\!>C_{14}H_8<\!\begin{matrix}O-CH_2\\N(CH_3)\end{matrix}\!>CH_2 \quad \longrightarrow$$

$$\begin{matrix}CH_3O\\CH_3O\end{matrix}\!>C_{14}H_8<\!\begin{matrix}OH\\N(CH_3).CH_2.CH_2.C_6H_5\end{matrix}$$

Daß die Reaktion aber *nicht* in dieser Weise verlaufen ist, ergibt sich aus dem Abbau der neuen Base durch erschöpfende Methylierung. Sie zerfällt nämlich dabei schließlich in Trimethylamin und einen stickstofffreien Körper vom Schmelzpunkt 148°, der nicht wie man erwarten sollte, die Zusammensetzung $C_{24}H_{22}O_3$ besitzt, sondern um die Gruppe „CH_2" ärmer ist, also die Zusammensetzung $C_{23}H_{20}O_3$ hat. Diese Verbindung wird von *Freund* als *Phenyldihydrothebenol* bezeichnet.

Er schließt aus der oben geschilderten Reaktion, daß von den drei Sauerstoffatomen des Thebains, von welchen ja zwei als Methoxylgruppen vorhanden sind, das dritte einem Ring angehört, wie er im Diphenylenoxyd sich vorfindet, daß also somit nicht der Rest $-O.CH_2.CH_2.N.CH_3$, sondern der Komplex $-CH_2.CH_2.\underset{|}{N}.(CH_3)$ mit dem Phenanthrengerüst verbunden sei.

Gleichzeitig spricht er die Vermutung aus, daß dieser Rest als Brücke in einem reduzierten Benzolkern vorhanden sei und stellt demzufolge für Thebain die Formel

CH
H_3CO . C CH
C C
O C CH
CH CH
C CH
CH_2–CH_2–N–CH_3
H_3C . O . C CH
CH

zur Diskussion, welche dem früher durchgeführten Abbau des Thebains zum Pyren gut Rechnung trägt.

Indessen verleihen Untersuchungen von Knorr und Pschorr aus allerjüngster Zeit der von Pschorr abgeleiteten „Pyridinformel" für Thebain (siehe S. 107) größere Wahrscheinlichkeit.

Die größere Beständigkeit, welche Morphin und Kodein im Vergleich mit Thebain gegen saure und alkalische Agentien aufweisen, dokumentiert sich auch im Verhalten gegen Organomagnesiumverbindungen, denn erstere werden dadurch nicht angegriffen. Diese Differenz beruht jedenfalls nur auf dem verschiedenen Grade der Hydrierung, da die drei Alkaloide sonst ja gleiche Konstruktion besitzen.

Uebergänge aus der Thebain- in die Morphin- und aus der Morphin- in die Thebainreihe.

Ueberführung von Thebain in Kodein.

Wie im vorhergehenden dargelegt ist, stimmen Thebain einerseits, Morphin und Kodein anderseits in ihrem Aufbau überein, sind aber auf verschiedene Hydrierungsstufen des Phenanthrengerüstes zurückzuführen. Schon seit längerer Zeit sind deshalb Versuche angestellt worden, die Brücke zwischen diesen Alkaloiden zu schlagen. Vor kurzem ist das auch geglückt [1]) mit Hilfe des Kodeinons, welches

[1]) L. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. 39, 1409 [1906]. M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. 39, 844 [1906].

Ach und Knorr[1]) aus Kodein durch Oxydation mit Chromsäure oder Permanganat erhalten haben. Die Umwandlungen sind in nachfolgendem Schema zusammengestellt, in welchem die hier in Betracht kommenden Teile der Formeln durch den Druck hervorgehoben sind.

$$C_{15}H_{14}NO\begin{cases}\mathbf{-OH}\\ -C\!\!<^{\mathbf{H}}_{\mathbf{OH}}\\ \quad|\\ -CH_2\end{cases}\xrightarrow[\text{JCH}_3\,+\,\text{KOH}]{\text{Behandeln mit}}C_{15}H_{14}NO\begin{cases}\mathbf{-OCH_3}\\ -C\!\!<^{\mathbf{H}}_{\mathbf{OH}}\\ \quad|\\ -CH_2\end{cases}$$

Morphin. Kodein.

$$\begin{matrix}\xrightarrow{\text{Oxydation}}\\ \xleftarrow[\text{Reduktion}]{}\end{matrix}C_{15}H_{14}NO\begin{cases}-OCH_3\\ \mathbf{-C{=}O}\\ \quad|\\ \mathbf{-CH_2}\end{cases}\xleftarrow[\text{von Br, Abspalt. von CH}_3\text{Br u. Entbromung}]{\text{Verseifung oder aber Einwirkung}}C_{15}H_{14}NO\begin{cases}-OCH_3\\ \mathbf{-C.OCH_3}\\ \quad\|\\ \mathbf{-CH}\end{cases}$$

Kodeinon. Thebain.

Wie aus vorstehenden Formeln ersichtlich ist, steht das Kodeinon zum Kodein in dem Verhältnis von Keton zu Alkohol. Anderseits steht es auch in naher Beziehung zum Thebain; Knorr (loc. cit.) hat den Beweis geführt, daß das Thebain der Methyläther der Enolform des Kodeinons ist, zu diesem also in ähnlicher Beziehung steht wie das Kodein zum Morphin. Es lag also hiernach nahe, die Umwandlung von Thebain in Kodeinon und umgekehrt von Kodeinon in Thebain zu versuchen.

Der erste Teil dieser Aufgabe ist, wie oben angedeutet, in zweifacher Weise gelöst worden. Knorr konnte Thebain durch einfache Verseifung mit kochenden oder kalten verdünnten Säuren in Kodeinon umwandeln, während M. Freund die Bildung von Kodeinon aus Bromverbindungen des Thebains beobachtet hat.

Dahingegen ist die Umwandlung von Kodeinon in Thebain bis jetzt nicht gelungen.

Ueber die Bildung von Kodeinon aus Bromverbindungen des Thebains sei folgendes angeführt. Wenn man *Brom auf Thebain* in Chloroform- oder Eisessiglösung einwirken läßt, so wird ein Molekül des Halogens addiert. Das leicht veränderliche Additionsprodukt konnte nicht gefaßt werden. Unter den Zersetzungsprodukten desselben befindet sich ein gut kristallisierender Körper von der Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_4Br_2$. Derselbe erwies sich als ein Bromhydrat $C_{18}H_{20}BrNO_4Br$, aus welchem eine Base von der Formel $C_{18}H_{18}BrNO_3$ abgeschieden werden konnte. Dieselbe enthält eine Methylgruppe am Stickstoff und ein Methoxyl. Wie beim Uebergang in Thebenin und Morphothebain

[1]) Ach und Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 3067 [1903].

ist also auch hier eine der beiden im Thebain enthaltenen Methoxylgruppen abgespalten worden. In der neuen Base liegt ein durch Brom substituiertes Keton, nämlich ein Bromkodeinon vor, das sich bei der Entbromung durch naszierenden Wasserstoff in Kodeinon verwandelt.

$$C_{18}H_{18}BrNO_3 + 2\,H = HBr + C_{18}H_{19}NO_3$$

Ueberführung von Kodein in Thebenin, Morphothebain und Thebainon.

Das Methoxyl des Thebains in Stellung 6 des Phenanthrenkerns wird so leicht verseift, daß es in den Umwandlungsprodukten des Thebains, welche unter Verwendung von Säuren erhalten werden, z. B. im Thebenin und Morphothebain, als Phenolhydroxyl erscheint. Bei der Thebeninbildung wird diese Verseifung schon durch Aufkochen mit verdünnter Salzsäure bewirkt, ja sie erfolgt schon unter der Wirkung verdünnter Säuren in der Kälte allmählich [1]. Das überrascht nicht, wenn man berücksichtigt, daß die Atomgruppierung I, die auch für aliphatische Vinyläther charakteristisch ist, durch Säuren leicht zerlegt wird in Alkohol (II) und Aldehyd resp. Keton (III), wie viele Beispiele aus der aliphatischen Reihe zeigen:

$$C(R_1R_2)=\overset{I}{C}(R_3)-O-Alkyl \xrightarrow[\text{Säuren}]{\text{verdünnte}} \begin{cases} Alkyl\,.\,OH \quad (II) \\ CH(R_1R_2)-C(R_3)=O \quad (III) \end{cases}$$

Es ist deshalb anzunehmen, daß bei der Umwandlung des Thebains in Thebenin und Morphothebain zunächst die Verseifung zum Kodeinon erfolgt, und daß sekundär aus diesem Zwischenprodukt erst Thebenin und Morphothebain entstehen.

In der Tat hat Knorr [2]) gefunden, daß das Kodeinon beim kurzen Kochen mit verdünnter Salzsäure Thebenin und beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure Morphothebain ganz in gleicher Weise liefert wie das Thebain selbst.

Thebainon entsteht nach der Beobachtung von Pschorr, wie auf S. 106 ausgeführt wurde, bei der Reduktion des Thebains mit Zinnchlorür und Salzsäure. L. Knorr hat das Kodeinon unter denselben Versuchsbedingungen, wie sie von Pschorr für die Thebainongewinnung aus Thebain festgestellt worden sind, der Einwirkung von Zinnchlorür und Salzsäure unterworfen und konnte aus der Reaktionsmasse Thebainon isolieren [3]). Damit ist für den Ketonsauerstoff im

---

[1]) L. Knorr und H. Hörlein, Ber. d. d. chem. Ges. 39, 1409 [1906].
[2]) L. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. 36, 3074 [1903].
[3]) L. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 3171 [1905].

Thebainon die Stellung 6 im Phenanthrenkern festgestellt. Das Thebainon ist dem Kodein isomer. Es entsteht aus dem Kodeinon nach der Gleichung:

$$C_{18}H_{19}NO_3 + H_2 = C_{18}H_{21}NO_3,$$

ist also ein Dihydrokodeinon.

Ueberführung von Isokodein und Pseudokodein in ein Thebeninderivat.

Knorr und Hörlein[1]) ist es gelungen, Isokodein und Pseudokodein (siehe S. 91) in ein Thebeninderivat überzuführen. Das Isokodeinon wird nämlich durch kochendes Essigsäureanhydrid nur zu geringem Betrage aufgespalten, der Hauptmenge nach aber in Triacetylthebenin umgewandelt. Da also die strukturisomeren Ketone Kodeinon und Isokodeinon beide in Thebenin resp. Thebeninderivat übergeführt werden können, muß bei einer dieser Reaktionen eine Wanderung von Sauerstoff angenommen werden. Knorr und Hörlein (loc. cit.) halten es für wahrscheinlich, daß bei der Bildung von Thebenin beim Aufkochen von Kodeinon oder Thebain mit verdünnter Salzsäure die gleiche Verschiebung des Hydroxyls aus der Stellung 6 nach 7 oder 8 erfolgt, wie sie bei der Entstehung von Pseudokodein aus Kodein unter dem Einflusse verdünnter Schwefelsäure angenommen werden muß.

Auf S. 114 u. 115 geben wir eine der Hauptsache nach von L. Knorr und R. Pschorr[2]) herrührende Zusammenstellung der wichtigsten von den vielen, bei den Morphiumalkaloiden und ihren Abkömmlingen durchgeführten Abbaureaktionen wieder.

Zusammenfassung der wichtigsten gegenwärtig bekannten Daten über die Konstitution des Morphins, Kodeins und Thebains.

Die aus den bisherigen Untersuchungen sich ergebende Ansicht über die Konstitution der Morphiumalkaloide läßt sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die drei Morphiumalkaloide sind Abkömmlinge des 3,6-Dioxyphenanthrylenoxyds

[1]) Knorr und Hörlein, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2034 [1907].

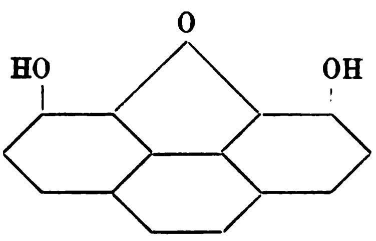
[2]) Man vergl. L. Knorr und R. Pschorr, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3176 [1905].

*Tabellarische Zusammenstellung von wichtigen Abbaureaktionen der **Morphiumalkaloide** und ihrer Abkömmlinge (siehe **Anmerk.** 2, S. 113).*

	Zerlegt durch	a) basisches Spaltungsprodukt	b) N-freies Spaltungsprodukt	Literatur
Morphin	Zinkstaubdestillation	Morphinidinbasen	Phenanthren	Vongerichten, Ann. **210**, 396. Ber. **34**, 767, 1162 [1901]
Morphin	alkoholische Kalilauge	Aethylmethylamin	nicht untersucht	Skraup und Wiegmann, Monatsh. f. Ch. **10**, 101
α-Methylmorphimethin	Essigsäureanhydrid	Oxäthyldimethylamin	Methylmorphol (Oxy-methoxy-phenanthren)	a) Knorr, Ber. **22**, 1113 [1889] b) O. Fischer und Vongerichten, Ber. **19**, 792 [1886]
β-Methylmorphimethin-methylhydroxyd	Erhitzen	Trimethylamin	Aethylen und Methyl-morphenol	a) Hesse, Ann. **222**, 232. Knorr, Ber. **22**, 183 [1889]. b) Vongerichten und Schrötter, Ber. **15**, 1488 [1882]. Hesse, Ann. **222**, 232
β-Methylmorphimethinjod-methylat	alkoholisches Kali	—	Morphenol	Vongerichten, Ber. **34**, 2722 [1901]
α-Methylmorphimethin	Salzsäuregas	Chloräthyldimethylamin (resp. daraus Tetramethyl-äthylendiamin und Oxy-äthyldimethylamin)	Morphol (Dioxyphenanthren) oder Methylmorphol	a) Knorr, Ber. **37**, 3495 [1904] b) Knorr, Ber. **27**, 1147 [1894]
α-Methylmorphimethin	Natriumäthylat	Dimethylaminoäthyläther	Methylmorphol	Knorr, Ber. **37**, 3498 [1904]

Kodeinon	Essigsäureanhydrid	Oxäthylmethylamin	Methoxy-dioxy-phenanthren	Knorr, Ber. **36**, 3074 [1903]
Kodeinonjodmethylat	Alkohol	Dimethylaminoäthyläther	Methoxy-dioxy-phenanthren	Knorr, Ber. **37**, 3499 [1904]
Dimethylapomorphimethinjodmethylat	Natronlauge	Trimethylamin	3,4-Dimethoxy-8-vinyl-phenanthren	Pschorr, Ber. **35**, 4377 [1902]. Ber. **40**, 1998 [1907]
Thebain	Essigsäureanhydrid	Oxäthylmethylamin	Thebaol (Dimethyl-oxy-phenanthren)	Freund, Ber. **30**, 1357 [1897]
Thebainjodmethylat	Natronlauge	Tetramethyläthylendiamin	nicht gefaßt	Freund, ebenda
Thebainjodmethylat	Alkohol	Dimethylaminoäthyläther	Thebaol	Knorr, Ber. **37**, 3499 [1904]
Thebeninjodmethylat	Natronlauge	Trimethylamin	Thebenol	Freund, Ber. **30**, 1357 [1897]
Dimethebeninmethinjodmethylat	Natronlauge	Trimethylamin	Trimethoxy-vinyl-phenanthren	Pschorr und Massaciu, Ber. **37**, 2780 [1904]
Dimethylmorphothebainmethinjodmethylat	Natronlauge	Trimethylamin	Trimethoxy-vinyl-phenanthren (von obigem verschieden)	Knorr und Pschorr, Ber. **38**, 3153 [1905]
Methylthebainonmethin	Essigsäureanhydrid	Oxäthyldimethylamin	Dimethylmorphol	Knorr und Pschorr, Ber. **38**. 3172 [1905]
Methylthebainonmethin	Natriumäthylat	Aethyldimethylamin	noch nicht untersucht	
Methylthebainonmethinmethylhydroxyd	Erhitzen	Trimethylamin	noch nicht untersucht	
Oxykodeinjodmethylat bezw. Oxymethylmorphimethin	Essigsäureanhydrid	Oxäthyldimethylamin	Methyldiacetyltrioxy-phenanthren	Knorr und Hörlein, Ber. **39**, 1414 [1906]. Ber. **40**, 2040 [1907]

Unter Berücksichtigung des bei verschiedenen Spaltungen als Nebenprodukt auftretenden Dimethylamins ist demnach der Stickstoff der Morphiumalkaloide in Form von neun verschiedenen flüchtigen Aminbasen abgespalten worden.



Im Kodein ist eines der beiden Hydroxyle, im Thebain sind beide methyliert.

2. An diese drei Kerne ist der zweiwertige Komplex

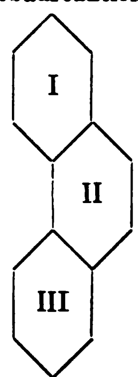
$$-C_2H_4\,.\,\overset{|}{N}\,.\,CH_3$$

als Seitenring angegliedert. Für denselben sind die beiden Gruppierungen

I		und	II	
	$-N-CH_3$ $\cdot$ $-CH.CH_3$			$-N.CH_3$ $\cdot$ $-CH_2.CH_2$

denkbar. Von der Gruppierung I kann abgesehen werden, da in keiner Weise die Annahme derselben sich rechtfertigen läßt, während für die Gruppierung II eine Reihe von Gründen spricht.

3. Der Phenanthrenkern ist im Thebain tetrahydriert, im Morphin und Kodein hexahydriert. Die sechs additionellen Wasserstoffatome des Morphins sind auf die Benzolkerne II und III verteilt; der Kern I, an dem das Phenolhydroxyl des Morphins haftet, trägt den Charakter eines echten Benzolkernes. Der Komplex $-C_2H_4\,.\,\overset{|}{N}\,.\,CH_3$ gehört dem reduzierten Teile des Phenanthrenkernes an, was sich mit Sicherheit aus dem Verlauf der Abbaureaktionen entnehmen läßt.



Die Hydrierungsstufe übt den größten Einfluß auf die Leichtigkeit aus, mit der die Ablösung dieses Komplexes vom Phenanthrenkern erfolgt.

4. Der Stickstoff des Seitenringes ist an die hydrierte Brücke des Phenanthrenkernes (Stellung 9 oder 10) gebunden; unter den für die Anlagerung der Kohlenstoffkette des Seitenringes noch bleibenden Möglichkeiten muß die Position 8 als die bei weitem wahrscheinlichste betrachtet werden.

5. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen kommt man bei Uebertragung der von Pschorr für das Apomorphin abgeleiteten Formel (siehe S. 102) zu folgender „Pyridinformel“ des Morphins und Thebains:

Morphin nach Pschorr.

Thebain nach Pschorr.

Dieselbe hat erst in allerjüngster Zeit durch weitere Experimentaluntersuchungen von Pschorr neue wesentliche Stützpunkte empfangen. Man kommt also wieder darauf zurück, daß der Stickstoff des Morphins in einem Pyridinring enthalten sei, eine Annahme, welche auf Grund des Vergleichs mit anderen Opiumalkaloiden, wie Papaverin, Laudanosin, Narkotin u. s. w. von vornherein als am wahrscheinlichsten gelten mußte.

Doch sind andere Formulierungen noch nicht vollständig ausgeschlossen. So hat Freund z. B. folgende Konstitution in Vorschlag gebracht, die allerdings nicht mehr aufrecht erhalten werden kann.

Morphin nach Freund.

6. Knorr und Hörlein[1]) machen in allerjüngster Zeit darauf aufmerksam, daß die zur Zeit allseitig geltende Annahme, die Morphiumalkaloide Morphin, Kodein und Thebain seien Phenanthrenderivate, experimentell noch nicht vollkommen sicher bewiesen ist. Die Möglichkeit ist nicht außer acht zu lassen, daß den Morphiumalkaloiden ein Skelett mit zwei Benzolkernen, ähnlich wie im Papaverin, zu Grunde liegt, und daß der Zusammenschluß dieses Skeletts zum Phenanthrenkern während des Abbaues erst bei einer Phase der Ablösung des stickstoffhaltigen Seitenringes oder bei dem Uebergang der hydrierten Systeme in die rein aromatischen erfolgt. Freilich sprechen gegen diese Annahme so schwerwiegende Bedenken, daß ihre weitere Erörterung vorerst unnötig erscheint.

Es dürfte zweckmäßig sein, im nachfolgenden die Formeln[2]) der Morphiumalkaloide und ihrer Abkömmlinge, so weit aufgelöst, als es auf Grund des experimentellen Materials mit Sicherheit heute möglich ist, zusammenzustellen:

$$C_{14}H_4(\mathbf{H_6})\left\{\begin{array}{l} -OH\ (3) \\ >O\ (4\ u.\ 5) \\ -OH\ (6) \\ -CH_2.\dot{C}H_2\ (8) \\ \text{———}N.CH_3\ (9\ od.\ 10) \end{array}\right.$$

Morphin.

$$C_{14}H_4(\mathbf{H_6})\left\{\begin{array}{l} -OCH_3\ (3) \\ >O\ (4\ u.\ 5) \\ -OH\ (6) \\ -CH_2.\dot{C}H_2\ (8) \\ \text{———}N.CH_3\ (9\ od.\ 10) \end{array}\right.$$

Kodein.

$$C_{14}H_4(\mathbf{H_4})\left\{\begin{array}{l} -OCH_3\ (3) \\ >O\ (4\ u.\ 5) \\ -OCH_3\ (6) \\ -CH_2.\dot{C}H_2\ (8) \\ \text{———}N.CH_3\ (9\ od.\ 10) \end{array}\right.$$

Thebain.

$$C_{14}H_4(\mathbf{H_6})\left\{\begin{array}{l} -OCH_3 \\ >O \\ =O \\ -\dot{C_2}H_4 \\ -N.CH_3 \end{array}\right.$$

Kodeinon.

$$C_{14}H_5(\mathbf{H_5})\left\{\begin{array}{l} -OCH_3 \\ -OH \\ =O \\ -\dot{C_2}H_4 \\ -N.CH_3 \end{array}\right.$$

Thebainon.

$$C_{14}H_5(\mathbf{H_2})\left\{\begin{array}{l} -OCH_3 \\ -OH \\ -OH \\ -\dot{C_2}H_4 \\ -N.CH_3 \end{array}\right.$$

Morphothebain.

---

[1]) Knorr und Hörlein, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2034, 2047 [1907].

[2]) Bei diesen Formeln sind die additionellen Wasserstoffatome, welche die Hydrierungsstufe der einzelnen Alkaloide erkennen lassen, in Klammern ( ) gesetzt und durch fetten Druck hervorgehoben. Die eingeklammerten Zahlen geben die Stellung der Substituenten im Phenanthrenkern an.

$$C_{14}H_6\begin{cases}-OCH_3\\-OH\\-OH\\-C_2H_4.\dot{N}.CH_3\\\quad\quad\ H\end{cases}\qquad\qquad C_{14}H_6(H_2)\begin{cases}-OH\\-OH\\-C_2H_4\\\ \ \ \dot{}\\-N.CH_3\end{cases}$$

Thebenin. Apomorphin.

Anhang: Studien in der Phenanthrenreihe.

Zufolge des engen Zusammenhanges zwischen Phenanthren und den wichtigen Opiumalkaloiden sind auch in den letzten Jahren die Studien in der Phenanthrenreihe sowohl von J. Schmidt als auch von R. Pschorr und deren Mitarbeitern fortgesetzt worden.

J. Schmidt[1]) und seine Schüler haben Halogensubstitutionsprodukte des Phenanthrens und Phenanthrenchinons einem gründlichen Studium unterzogen. Wir stellen in der folgenden Tabelle die nunmehr mit Sicherheit bekannten und genau charakterisierten Bromderivate des Phenanthrenchinons und die denselben entsprechenden Bromdiphensäuren zusammen und heben folgendes hervor:

Die pharmakologische Prüfung der 2-Bromphenanthrenchinon-Monosulfosäure hat ergeben, daß dieselbe in einer Richtung morphin-ähnliche Wirkung zeigt. Man ersieht daraus wieder, daß für die Wirkung des vom Phenanthren derivierenden Morphins nicht nur die stickstoffhaltige Componente, sondern auch der Phenanthrenrest verantwortlich gemacht werden muß[2]).

Namen	Schmelzpunkte	Namen	Schmelzpunkte
2-Bromphenanthrenchinon	233—234°	p-Bromdiphensäure	238—239°
3-Bromphenanthrenchinon	268°	m-Bromdiphensäure	257° u. Z.
4-Bromphenanthrenchinon	126°	—	—
2,7-Dibromphenanthrenchinon	323°	p,p-Dibromdiphensäure	277—278°.

Eine Beobachtung von allgemeinem Interesse wurde am 9-Brom-10-Nitrophenanthren vom Schmelzp. 206° gemacht[3]).

[1]) J. Schmidt und Mitarbeiter, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3556, 3558, 3567, 3571, 3573, 4402 [1904]; 38, 3733, 3737 [1905]; 39, 3891 [1906]; 40, 2454 [1907].

[2]) Man vergl. J. Schmidt, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900 bis 1904, S. 94; Bergell und Pschorr, Zeitschr. für physiol. Chem. 38, 16 [1903].

[3]) J. Schmidt und G. Ladner, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 4402 [1904].

Es liefert nämlich beim Erhitzen mit Chlorammonium im geschlossenen Rohr auf 320° ziemlich glatt 9,10-Dichlorphenanthren vom Fp. 160 bis 161°.

Br NO$_2$ —NH$_4$Cl→ Cl Cl

Diese Reaktion läßt sich auch auf andere aromatische Verbindungen übertragen. Man erhält z. B. beim Erhitzen von o-Bromnitrobenzol mit Chlorammonium im geschlossenen Rohr auf 320° o-Dichlor-

Br NO$_2$ —NH$_4$Cl→ Cl Cl

benzol. Bedingung für den Vollzug der Reaktion ist die Orthostellung der Substituenten, denn m- und p-Bromnitrobenzol erleiden, wenn man sie der gleichen Behandlung unterwirft, keine Veränderung.

Es liegt also hier eine Methode zur Gewinnung von o-Dichlorsubstitutionsprodukten aromatischer Verbindungen vor.

R. Pschorr und seine Schüler haben mit Hilfe der Methode, die wir im vorhergehenden Berichte eingehend dargelegt haben, auch in den letzten Jahren auf rein synthetischem Wege neue Phenanthrenderivate hergestellt. So z. B. führten Pschorr[1]) und Busch von neuem eine Synthese des durch Abbau von Apomorphin erhaltenen 3,4,8-Trimethoxyphenanthrens auf folgendem Wege durch. o-Nitrovanillinmethyläther wurde zunächst mit o-Methoxyphenylessigsäure zu α-o-Methoxyphenyl-2nitro-3,4-dimethoxyzimmtsäure kondensiert. Die durch Reduktion hieraus gebildete Aminosäure führte nach Zersetzung der zugehörigen Diazoverbindung zum Derivat der Phenanthrenkarbonsäure, das beim Erhitzen Kohlensäure abspaltete und 3,4,8-Trimethoxyphenanthren von Fp. 138° lieferte:

[1]) Pschorr und Busch, Ber. d. d. chem. Ges. 40, 2001 [1907].

-COOH
H_3CO- -NH_2 -OCH_3 ⟶ H_3CO- -OCH_3
CH_3O H_3CO

VI.

Alkaloide der Puringruppe[1]).

Es sind in dieser Gruppe, zu welcher Kaffein, Theobromin und Theophyllin gehören, insbesondere wieder synthetische Untersuchungen zu besprechen.

Aufbau von Xanthinbasen aus der Cyanessigsäure.

Wir haben schon im letzten Berichte dargelegt, daß einige Jahre nach dem Erscheinen der bekannten E. Fischerschen Arbeiten

---

[1]) **Zusammenstellung der seit 1. Januar 1904 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** W. Traube: Die Gewinnung der Xanthinbasen auf synthetischem Wege. Ber. d. d. pharm. Ges. **14**, 5 [1904]. — W. Traube: Der Aufbau der Xanthinbasen aus der Cyanessigsäure. Synthese des Hypoxanthins und Adenins. Ann. d. Chem. **331**, 64 [1904]. — Boehringer und Söhne: Verfahren zur Darstellung von Xanthinbasen. D.R.P. Kl. 12 p. Nr. 151133. Zentr.-Bl. **1904** I, 1430. — Burian: Diazoaminoverbindungen der Imidazole und der Purinsubstanzen. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 696 [1904]. — Dreser: Ueber das 1,3-Dimethylxanthin und seine diuretische Wirkung beim gesunden Menschen. Arch. f. d. ges. Phys. **102**, 1 [1904]. — L. Graf: Ueber das Kaffeealkaloid Koffearin. Z. f. öffentl. Ch. **10**, 279 [1904]. — P. Bergell und P. F. Richter: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und diuretischer Wirkung in der Puringruppe. Zeitschr. f. exp. Path. und Ther. **1**, 655 [1905]. — W. Traube und W. Nithack: Ueber die Einwirkung von Aldehyden auf Orthodiamine der Pyrimidinreihe. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 227 [1906]. — O. Isay: Eine Synthese des Purins. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 250 [1906]. — E. Fischer und F. Ach: Verwandlung des Kaffeins in Paraxanthin, Theophyllin und Xanthin. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 423 [1906]. — Brissemoret: Ueber einige neue Derivate des Kaffeins und die Reaktionen seines Glyoxalinkernes. Bull. soc. ch. [3] **35**, 316 [1906]. Zentr.-Bl. **1906 II**, 322. — H. Schulze: Ueber die Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf Kaffein und einige seiner Derivate. Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 1744 [1907]. — R. Burian: Weitere Beiträge zur Kenntnis der Diazoaminoverbindungen der Purinbasen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 425 [1907].

W. Traube eine Methode gefunden hat, die Xanthinbasen direkt, d. h. ohne Vermittlung der Harnsäure, synthetisch aus einfachen Verbindungen aufzubauen.

Das aus dem symmetrischen Dimethylharnstoff und Cyanessigsäure gewonnene 4-Amino-1,3-dimethyl-uracil lieferte ihm das 1,3-Dimethylxanthin oder Theophyllin und das 4-Amino-3-methyl-uracil aus Monomethylharnstoff das 3-Methylxanthin, welches sich nach E. Fischer durch Einführung weiterer Methyle leicht in Theobromin und Kaffein verwandeln läßt:

```
              I                                       II
H3C.N————————CO                          H3C.N————————CO
    |        |                               |        |
   OC        CH          ——→                OC        C————NH
    |        ||                              |        ||      \
    |        ||                              |        ||       CH
H3C.N————————C.NH2                       H3C.N————————C————N//
4-Amino-1,3-dimethyluracil.                    Theophyllin.

  HN————————CO                              HN————————CO
   |        |                                |        |
  OC        CH          ——→                 OC        C————NH          ——→
   |        ||                               |        ||      \
   |        ||                               |        ||       CH
H3C.N———————C.NH2                        H3C.N————————C————N//
4-Amino-3-Methyluracil.                       3-Methylxanthin.

  HN————————CO                          H3C.N————————CO
   |        |                                |        |
  OC        C————N.CH3        ——→           OC        C————N.CH3
   |        ||      \                        |        ||      \
   |        ||       CH                      |        ||       CH
H3C.N———————C————N//                     H3C.N————————C————N//
     Theobromin.                                  Kaffein.
```

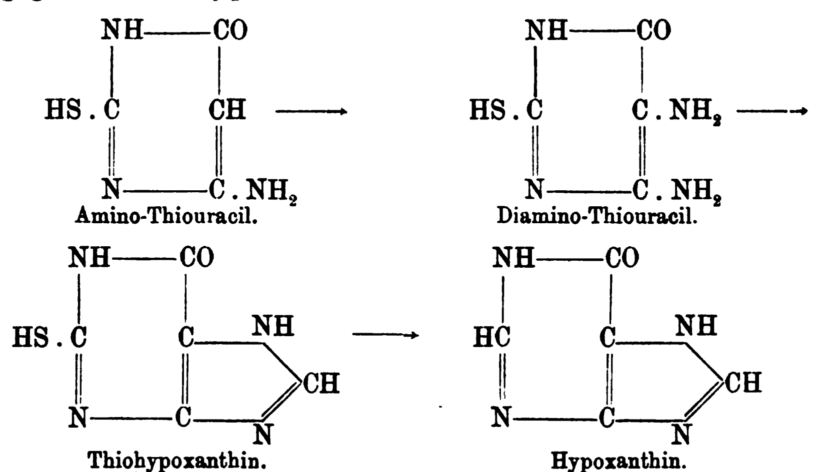
Dieser Aufbau von Xanthinbasen aus der Cyanessigsäure ist von W. Traube[1]) weiter verfolgt worden, und es gelang ihm, die Synthese des Hypoxanthins und Adenins durchzuführen; es genügt, den Weg kurz anzudeuten.

Die *Synthese des Hypoxanthins* ließ sich nicht in analoger Weise realisieren wie die von Theophyllin, Theobromin und Kaffein, da das

[1]) W. Traube, Ann. d. Chem. 331, 64 [1904].

für dieselbe zu verwendende einfachste Amidin, das Formamidin, zu unbeständig ist, um mit Cyanessigsäure kondensiert werden zu können.

Sie konnte aber schließlich in folgender Weise bewerkstelligt werden: Es wurde die Cyanessigsäure durch Kombination mit Schwefelharnstoff in das 4-Amino-2-Thiouracil übergeführt, dieses sodann über eine Isonitrosoverbindung in das 4,5-Diamino-2-Thiouracil verwandelt und letzteres schließlich mit Ameisensäure gekocht, wobei unter Zwischenbildung einer Formylverbindung ein schwefelhaltiges Purinderivat, das 2-Thiohypoxanthin, entstand. Dieses spaltete bei der Oxydation mit Salpetersäure den Schwefel ab und ging glatt in das Hypoxanthin selbst über.



Amino-Thiouracil. Diamino-Thiouracil.

Thiohypoxanthin. Hypoxanthin.

Zur *Gewinnung des Adenins* wurde die Synthese in der Weise modifiziert, daß man nicht von der Cyanessigsäure selbst, sondern von ihrem Nitril, dem Malonitril oder Methylencyanid $CH_2(CN)_2$, ausging. Dieses reagierte mit Schwefelharnstoff unter Bildung des 4,6-Diamino-2-Thiopyrimidins, welches nach der bekannten Reaktionsfolge in ein Purinderivat, das 2-Thioadenin, übergeführt werden konnte. Durch Behandeln des 2-Thioadenins mit Wasserstoffsuperoxyd wurde Adenin selbst gewonnen:

4,6-Diamino-2-Thiopyrimidin. 2-Thio-adenin.

```
N=========C . NH2
|         |
|         |
HC        C____NH
‖         ‖      \
‖         ‖       >CH
‖         ‖      //
N---------C____N
```

Adenin.

Die verschiedenen Methoden zur Synthese von Xanthinbasen entbehren nicht der praktischen Bedeutung. Bekanntlich sind von den in der Natur vorkommenden Xanthinbasen zwei schon seit längerer Zeit als Medikamente im Gebrauch, nämlich Kaffein und Theobromin; ersteres als nervenerregendes und die Herztätigkeit belebendes Mittel, das letztere als Diuretikum.

Theobromin und Theophyllin werden nunmehr von den Farbenfabriken vormals Friedrich Bayer u. Co. in Elberfeld auf direktem synthetischem Wege fabrikmäßig hergestellt, nachdem in dem wissenschaftlichen Laboratorium der genannten Fabrik die Traubeschen Methoden zur Darstellung der beiden Verbindungen weiter ausgearbeitet und in wesentlichen Punkten verbessert worden sind.

Das Theobromin wird von Friedrich Bayer u. Co. in der Form von **Agurin** in den Handel gebracht, welches die Doppelverbindung des Theobrominnatriums mit Natriumacetat darstellt und als Diuretikum Anwendung findet.

Das Theophyllin, welches nach den pharmakologischen Untersuchungen von Schmiedeberg [1]), Ach [2]) und Dreser [3]) in seiner diuretischen Wirkung das Theobromin übertrifft, wird von den Elberfelder Farbenfabriken unter dem Namen **Theocin** in den Handel gebracht, nachdem die Resultate der pharmakologischen Prüfung durch klinische Untersuchungen Bestätigung gefunden haben.

Auch die Bemühungen, Xanthinbasen technisch aus Harnsäure darzustellen, hatten Erfolg, insofern auch auf diesem Wege von der Firma C. F. Böhringer u. Söhne gewonnenes Theophyllin sowie Kaffein in den Handel kommt.

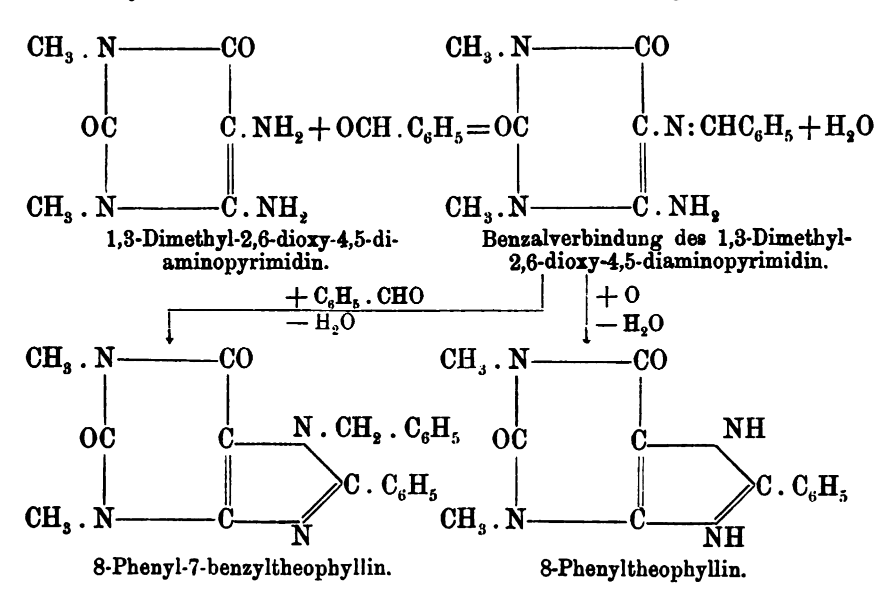
Der Gang des *Fabrikationsverfahrens für das Kaffein* ist durch die folgenden Schritte gekennzeichnet: Harnsäure → 8-Methylxanthin → 1,3,7,8-Tetramethylxanthin → 1,3,7-Trimethyl-8-trichlormethylxanthin → Kaffein.

1) Schmiedeberg, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 2550 [1901].
2) Ach, Arch. f. exp. Patholog. u. Pharmak. **44**, 319.
3) Dreser, Berl. klin. Wochenschr. **1903**; Pflügers Archiv **102**, 1 [1904].

Für die *Gewinnung des Theophyllins* ist der Fabrikationsgang analog, mit der Abänderung, daß das 8-Trichlormethylkaffein (= 1,3,7-Trimethyl-8-trichlormethylxanthin) durch weitere Chlorierung in 1,3-Dimethyl-7-chlormethyl-8-trichlormethylxanthin übergeführt wird, welches dann bei der Hydrolyse Theophyllin liefert.

Die diesen Verfahren zu Grunde liegenden Methoden sind in den nachstehenden Deutschen Reichspatenten beschrieben: D.R.P. 121224, 128212, 146714, 146715, 151113.

Die vorstehend angedeutete, in der Einwirkung organischer Säuren auf gewisse o-Diaminopyrimidine bestehende Synthese von Xanthin und seinen Abkömmlingen läßt sich nach Art der Benzimidazolsynthesen umgestalten[1]). Das heißt, man kann zu Xanthinbasen auch gelangen durch Einwirkung von Aldehyden auf dieselben Diamine des Pyrimidins. Die zunächst entstehenden Alkylidenverbindungen wandeln sich durch Erhitzen mit einem zweiten Molekül Aldehyd oder beim Oxydieren mit Eisenchlorid in Purinabkömmlinge um; z. B.:



Synthese des Purins.

Eine neue Synthese des Purins, welche sich an die von **Gabriel**[2]) und **Colman** herrührende Synthese des 6-Methylpurins anschließt,

---

[1]) W. Traube und Nithack, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 227 [1906].

[2]) Gabriel und Colman, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 1246 [1901].

wurde von O. Isay[1]) durchgeführt. Sie läßt sich durch nachstehendes Schema erläutern:

```
NH———————CH                               N═══════CH
|         ‖                               |        |
|         ‖         POCl₃                 |        |          NH₃ in
CO        C.NO₂   ————————→               C.Cl     C.NO₂   ————————→
|         |                               ‖        ‖        der Kälte
|         |                               ‖        ‖
NH———————CO                               N———————C.Cl
   5-Nitrouracil.                         2,4-Dichlor-5-nitro-pyrimidin.

N═══════CH                                N═══════CH
|        |                                |        |
|        |          HJ +                  |        |           H.COOH
C.Cl     C.NO₂   ————————→                CH       C.NH₂    ————————→
‖        ‖          PH₄J                  ‖        ‖
‖        ‖                                ‖        ‖
N———————C.NH₂                             N———————C.NH₂
4-Amino-2-chlor-5-nitropyrimidin.         4,5-Diaminopyrimidin.

                    N═══════CH
                    |        |
                    |        |
                    CH       C————NH
                    ‖        ‖      \
                    ‖        ‖       CH
                    ‖        ‖      //
                    N———————C————N
                          Purin.
```

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß diese Synthese keine leichte Bereitung größerer Mengen des Purins ermöglicht, da schon die Ausbeuten an Ausgangsmaterial und dessen Dichlorderivat viel zu wünschen übrig lassen.

Verwandlung des Kaffeins in Paraxanthin, Theophyllin und Xanthin.

Nach Untersuchungen von E. Fischer[2]) und F. Ach ist es durch sukzessive Abspaltung von Methyl mit Hilfe von Chlorverbindungen möglich, aus dem Kaffein zwei Dimethylxanthine, nämlich Paraxanthin und Theophyllin, ein Monomethylxanthin, nämlich Heteroxanthin und das Xanthin selbst zu gewinnen.

Schon vor zwölf Jahren ist die sukzessive Entmethylierung des 1,3,7-Trimethylxanthins oder Kaffeins von E. Fischer[3]) studiert

---

[1]) O. Isay, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 250 [1906].

[2]) E. Fischer und F. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 423 [1906].

[3]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 2489 [1895].

worden. Er erhielt durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Kaffein bei 178 bis 180° in geringer Menge 7-Methyltrichlorpurin entsprechend der Gleichung:

```
CH3 . N————CO
      |     |
      CO    C——N . CH3 + 3 PCl5 =
      |     ‖     \
      |     ‖      >CH
      |     ‖     //
CH3 . N————C——N
      Kaffein.

      N=====C . Cl
      |     |
Cl .  C     C——N . CH3 + 2 POCl3 + 2 CH3Cl + HCl + PCl3
      ‖     ‖     \
      ‖     ‖      >C . Cl
      ‖     ‖     //
      N————C——N
   7-Methyltrichlorpurin.
```

Als Hauptprodukte entstehen jedoch hierbei, wie die erneute Untersuchung des Vorganges ergeben hat, Chlorderivate des Kaffeins, die das Chlor teilweise im Methyl enthalten. Zunächst bildet sich das *8-Chlorkaffein* (I) und dann erfolgt Eintritt des Chlors in die 3-Methylgruppe. Das Chlor in der Seitenkette dieser Dihalogenverbindung (II) ist leicht beweglich und wird beim Kochen mit Wasser als Chlorwasserstoff abgespalten; gleichzeitig zerfällt die so entstandene $CH_2(OH)$-Gruppe unter Entwicklung von Formaldehyd und man gewinnt das *8-Chlorparaxanthin* (III), dessen Verwandlung in *Paraxanthin* längst bekannt ist.

```
              I                                    II
CH3 . N————CO                      CH3 . N————CO
      |     |                              |     |
      OC    C——N . CH3                     OC    C——N . CH3
      |     ‖     \                        |     ‖     \
      |     ‖      >C . Cl                 |     ‖      >C . Cl
      |     ‖     //                       |     ‖     //
CH3 . N————C——N                 Cl . CH2 . N————C——N

                         III
              CH3 . N————CO
                    |     |
                    OC    C——N . CH3
                    |     ‖     \
                    |     ‖      >C . Cl
                    |     ‖     //
                   HN————C——N
```

Behandelt man das Kaffein direkt mit Chlor, so entsteht bei 160° vorzugsweise das eben erwähnte 3^1,8-Dichlorkaffein II, bei 100° dagegen das isomere 7^1,8-Dichlorkaffein IV. Beim Kochen

```
           IV                                        V
CH3 . N—————CO                        ClCH2 . N—————CO
      |       |                               |       |
     OC       C——N . CH2Cl                   OC       C——N . CH2 . Cl
      |       ||      >C . Cl                 |       ||      >C . Cl
CH3 . N—————C——N                      ClCH2 . N—————C——N

                        VI
                   HN—————CO
                    |       |
                   OC       C——NH
                    |       ||    >C . Cl
                   HN—————C——N
```

mit Wasser verliert dieses ebenfalls die Gruppe ($ClCH_2$.) als Salzsäure und Formaldehyd und verwandelt sich in 8-Chlortheophyllin, das bekanntlich leicht zu Theophyllin reduziert werden kann.

Ueberschüssiges Chlor, am besten in Phosphoroxychloridlösung bei 160° angewandt, erzeugt ein Tetrachlorkaffein, welches die Formel V besitzen dürfte, da es sich durch längeres Kochen mit Essigsäure in Chlorwasserstoff, Formaldehyd und 8-Chlorxanthin VI spalten läßt.

Man kann also nunmehr nicht nur das Xanthin und seine Methylderivate, Heteroxanthin, Paraxanthin, Theophyllin und Theobromin durch weitere Methylierung in Kaffein überführen, sondern umgekehrt durch die Abspaltung von Methyl aus dem Kaffein alle diese Produkte zurückgewinnen.

Bergell und Richter[1]) haben Untersuchungen durchgeführt über die *Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und diuretischer Wirkung in der Puringruppe.* Versuche an nephritischen Kaninchen ergaben, daß Aethyltheobromin, Aethylparaxanthin und Aethyltheophyllin diuretisch wirken. Aethyltheophyllin wirkt schwächer als Aethyltheobromin. Auch die Doppelsalze der Aethyltheobromine, das

[1]) P. Bergell und P. F. Richter, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1, 665 [1905].

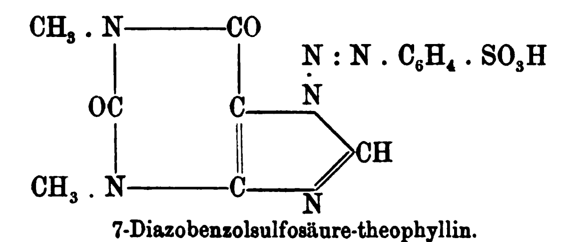
Natriumbenzoat und -salicylat, haben diuretische Wirkung, ferner auch Propyl-, Butyl- und Amyltheobromin. Die Intensität der diuretischen Wirkung ist bei den Monoäthyldimethylxanthinen von der Isomerie, bei den homologen alkylierten Theobrominen von der Art des Alkylrestes abhängig.

Diazoaminoverbindungen der Purinbasen.

R. Burian[1]) hat gefunden, daß Purinsubstanzen, in deren Imidazolring der Imidwasserstoff (bei 7) nicht substituiert und die Amidinbindung unverändert erhalten ist — z. B. Xanthin, Hypoxanthin, Guanin, Adenin — mit Diazokörpern intensiv gefärbte Reaktionsprodukte liefern, welche in ihren Eigenschaften den Diazoaminoverbindungen der Imidazole äußerst ähnlich sind. Substitutionen im Pyrimidinring hindern das Zustandekommen der Reaktion nicht: dieselbe tritt z. B. auch ein beim Theophyllin = 1,3-Dimethylxanthin. Hingegen bleibt die Reaktion aus, wenn das Imidwasserstoffatom bei 7 durch Methyl ersetzt ist (Theobromin = 3,7-Dimethylxanthin, Kaffein = 1,3,7-Trimethylxanthin).

Durch den Unterschied im Verhalten des Theophyllins einerseits, des Theobromins und Kaffeins anderseits wird unzweideutig bewiesen, daß die Anlagerung des Diazokörperrestes an den Purinkern bei 7 erfolgt.

Die Produkte der Reaktion zwischen Purinbasen und Diazokörpern stellen Diazoaminoverbindungen dar, welche denen der Imidazole ganz analog sind; ihre Konstitution sei durch das Formelbild erläutert:



7-Diazobenzolsulfosäure-theophyllin.

Zur Darstellung der Diazoaminoverbindungen der Purinderivate bringt man die letzteren, in Alkali gelöst, unter guter Kühlung mit einem Diazokörper resp. einem Diazotierungsgemisch zusammen; hierbei tritt sofort eine tiefrote Färbung ein. Die Reaktionsprodukte scheiden sich nur in seltenen Fällen direkt aus der alkalischen Flüssig-

[1]) R. Burian, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 696 [1904]. Zeitschr. f. physiol. Chem. 51, 425 [1907].

keit aus und müssen meistens erst nach besonderen Methoden isoliert und gereinigt werden. Sie sind gelb bis rot gefärbte, häufig schön kristallisierende, beständige Substanzen von ausgesprochenem Farbstoffcharakter.

Die Fähigkeit der Purinbasen, sich mit Diazoverbindungen umzusetzen, ist mannigfacher Anwendung fähig. So kann man sie z. B. zur Entscheidung der Frage heranziehen, ob in einem Purinabkömmling an Stelle 7 des Purinkernes eine Substitution vorliegt oder nicht.

Pilocarpin [1]).

Wenn dieses Alkaloid sich auch nicht vom Purin ableitet, so dürfte seine Besprechung im Anschluß an Theobromin, Theophyllin und Kaffein doch gerechtfertigt sein. Denn es enthält gleich diesen einen Glyoxalinring.

Isomere des Pilocarpins.

Wie Petit und Polonowski gefunden haben, geht das Pilocarpin sowohl durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge als auch durch Schmelzen seines Chlorhydrates in Isopilocarpin über.

A. Pinner [2]) hat die Beobachtung gemacht, daß, wenn man das Pilocarpin nicht nur eben zum Schmelzen erhitzt (auf etwas über 200 °), sondern wenn man es nach dem Schmelzen noch etwa eine bis zwei Stunden auf 225 bis 235 ° erhitzt, außer dem Isopilocarpin noch eine weitere Modifikation des Pilocarpins entsteht, die er vorläufig als Meta-

---

[1]) **Zusammenstellung der seit 1. Januar 1904 erschienenen einschlägigen Abhandlungen in chronologischer Reihenfolge.** Jowett, Schmelzen des Isopilocarpins mit Aetzkali. Proc. Chem. Soc. **20**, 14 [1904]. Zentr.-Bl. **1904** I, 677. — Et. Barral, Eine Farbenreaktion des Pilocarpins. J. Pharm. Chim. [6] **19**, 188 [1904]. Zentr.-Bl. **1904** I, 1035. — C. R. Marshall: Physiologische Wirkung der Alkaloide der Jaborandiblätter. Journ. of Physiol. **31**, 120 [1904]. Zentr.-Bl. **1904** II, 346. — Windaus und Knoop: Ueberführung von Traubenzucker in Methylimidazol. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 1166 [1905]. — Windaus: Zersetzung von Traubenzucker durch Zinkhydroxyd-Ammoniak bei Gegenwart von Acetaldehyd. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 3886 [1906]. — A. Pinner: Ueber Pilocarpin. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 1510 [1905]. — A. Pinner: Ueber Glyoxaline. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 1531 [1905]. — Jowett: Die Konstitution des Pilocarpins. 1. Teil. Ueberführung von Isopilocarpin in Pilocarpin. Proc. Chem. Soc. **21**, 172 [1905]. Zentr.-Bl. **1905** II, 140. — A. Pinner: Ueber Pilocarpin und dessen Umwandlung in eine neue Modifikation. Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 2560 [1905].

[2]) A. Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 2560 [1905].



pilocarpin bezeichnet. Es unterscheidet sich von seinen Isomeren Pilocarpin und Isopilocarpin außer durch die physikalischen Eigenschaften vor allem dadurch, daß es beim Kochen mit Kalilauge schon in nicht alkyliertem Zustande unter Abspaltung von Aminbase ebenso leicht zersetzt wird wie die alkylierten beiden anderen Modifikationen. Aber während beim Erhitzen von alkyliertem Pilocarpin oder Isopilocarpin mit starken Basen beide Stickstoffatome gleichzeitig als Amine abgespalten werden und stickstofffreie Säuren entstehen, spaltet das Metapilocarpin und ebenso sein alkyliertes Derivat überraschenderweise nur ein Stickstoffatom als Methylamin ab und liefert stickstoffhaltige Säuren.

In freiem Zustande ist das Metapilocarpin nicht wie seine beiden Isomeren $C_{11}H_{16}N_2O_2$ zusammengesetzt, sondern $C_{11}H_{18}N_2O_3$ = $C_{11}H_{16}N_2O_2 + H_2O$.

Konstitution von Pilocarpin, Isopilocarpin, sowie Abkömmlingen derselben.

Die Konstitution des Pilocarpins $C_{11}H_{16}N_2O_2$ wird, wie aus den Untersuchungen von Pinner einerseits und von Jowett anderseits zu schließen ist, höchst wahrscheinlich durch die Formel

```
C2H5 . CH———————CH———————CH2
       |        |         |
       |        |         |_____N(CH3)
      CO        CH2       C        \
        \      /          ‖         >CH
         \    /           ‖        //
           O              HC______N
```

zum Ausdruck gebracht.

A. Pinner[1]) hat eine größere Reihe von Versuchen ausgeführt, um auch die Konstitution von einigen der zahlreichen, aus dem Pilocarpin und dem Isopilocarpin bereiteten Produkten aufzuklären.

So wird *der bei der Oxydation des Pilocarpins und Isopilocarpins sich abspielende Prozeß* von Pinner (loc. cit.) jetzt folgendermaßen interpretiert:

Durch Kaliumpermanganat und durch Wasserstoffsuperoxyd erfolgt der Angriff zunächst dort, wo Doppelbindung zwischen Kohlenstoff ist, d. h. im Glyoxalinring. Unter Lösung der Doppelbindung addieren sich zunächst zwei Hydroxylgruppen, so daß das Zwischenprodukt II entsteht. Dieses verwandelt sich in die Verbindung III,

[1]) A. Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 1510 [1905].

welche zerfällt in Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin und Homopilomalsäure von der Formel IV bezw. IVa.

I

$C_7H_{11}O_2 . C$ — $N . CH_3$, >CH, HC — N

Pilocarpin.

$\xrightarrow[H_2O_2]{KMnO_4,}$

II

OH

$C_7H_{11}O_2 . C$ — $N . CH_3$, >CH, HC — N

OH

$\longrightarrow$

III

OH

$C_7H_{11}O_2 . C$ — $N . CH_3$, >CO, OC — NH

$\longrightarrow$

IV

$C_2H_5 . CH$——CH——CH_2

CO—O—CH_2 CO_2H

IVa

$C_2H_5 . CH$——CH——CH_2

CO_2H $CH_2 . OH$ CO_2H

Homopilomalsäure

Dagegen wirkt die Chromsäure zunächst oxydierend auf den Lactonring in der stickstofffreien Gruppe des Pilocarpins:

$C_2H_5 . CH$——$CH—C_5H_7N_2$ / CO . O . CH_2 $\xrightarrow{CrO_3}$ $C_2H_5 . CH$——$CH—C_5H_7N_2$ / CO . O . CO $\rightarrow$

$C_2H_5 . CH$——$CH—C_5H_7N_2$ / CO_2H CO_2H

Gleichzeitig wird noch das CH im Glyoxalinring oxydiert, so daß die Pilocarpoesäure die Konstitution V besitzt. Wird diese Säure mit Kaliumpermanganat oxydiert, so resultiert die Säure VI

V

$C_2H_5 . CH$——CH——CH_2

CO_2H CO_2H C—N——CH_3

HC—NH——CO

Pilocarpoesäure.

VI

$C_2H_5 . CH$——CH——CH_2

CO_2H CO_2H CO_2H

Bei dem leichten Uebergang des Pilocarpins in Isopilocarpin läßt sich mit Sicherheit wohl nur die Konstitution der Isoverbindung feststellen.

Der *Uebergang des Pilocarpins und seiner Derivate in die Isoform* soll nach Pinner nicht lediglich eine sterische Umlagerung sein,

sondern in einer Aenderung der Anordnung der Atome zueinander bestehen. Denn sterische Isomerie ist nur bei der Atomgruppe

$$\begin{array}{l} C_2H_5 . CH —— CH . CH_2 . \\ \quad\quad\;\; CO . O . CH_2 \end{array}$$

möglich. Tatsächlich aber erhält man stets isomere Verbindungen aus Pilocarpin und Isopilocarpin, so lange die Glyoxalingruppe erhalten bleibt. Wenn Verbindungen sich bilden, bei denen diese Gruppe nicht mehr vorhanden ist, ist es gleichgültig, ob Pilocarpin oder Isopilocarpin als Ausgangsmaterial gewählt worden ist. Folglich, so schließt Pinner, dürfte die Isomerie nicht durch Aenderungen in dem oben genannten Komplex, sondern im Glyoxalinring begründet sein. Hier ist eine sterische Isomerie nicht möglich, wohl aber können drei isomere Verbindungen entstehen, je nachdem in

$$\begin{array}{l} HC —— N —— CH_3 \\ HC —— N = CH \end{array}$$

das eine oder das andere der drei CH sein Wasserstoffatom gegen die Gruppe $C_7H_{11}O_2$ ausgetauscht hat.

Nach Ansicht von Jowett[1]) sind Pilocarpin und Isopilocarpin Stereoisomere entgegen der eben angeführten Ansicht von Pinner. Wenn dies zutrifft, so müßte die Umwandlung von Isopilocarpin in Pilocarpin durch dasselbe Reagens gelingen wie die umgekehrte Umwandlung. Tatsächlich erhält man beim Erhitzen von reinem Isopilocarpin mit alkoholischer Kalilauge ein Gemisch von viel Isopilocarpin mit wenig Pilocarpin. Daraus schließt Jowett, daß den beiden Alkaloiden die folgenden Formeln zukommen:

$$\begin{array}{l} \quad\quad\; + \quad\quad\;\; + \\ C_2H_5 . CH —— CH . CH_2 . C —— N . CH_3 \\ \quad\; CO \quad\;\; CH_2 \quad\quad\;\; \| \quad\quad\; CH \\ \quad\quad\;\; O \quad\quad\quad\quad\quad CH —— N \end{array}$$

Pilocarpin.

$$\begin{array}{l} \quad\quad\; - \quad\quad\;\; + \\ C_2H_5 . CH —— CH . CH_2 . C —— N . CH_3 \\ \quad\; CO \quad\;\; CH_2 \quad\quad\;\; \| \quad\quad\; CH \\ \quad\quad\;\; O \quad\quad\quad\quad\quad CH —— N \end{array}$$

Isopilocarpin.

---

[1]) Jowett, Proceed. Chem. Soc. 21, 172 [1905].

Eine größere Reihe von Versuchen, die *Konstitution der durch Einwirkung von Brom und Wasser bei 100° auf Pilocarpin entstehenden* Brom-carpinsäure $C_{10}H_{15}BrN_2O_4$ und auf Isopilocarpin sich bildenden Dibrom-isopilocarpininsäure, $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_4$, aufzuklären, führte zu keinem vollkommen entscheidenden Ergebnis. Am wahrscheinlichsten dürften für die beiden gebromten Säuren folgende Formeln sein:

```
C2H5 . CH——————CH——————CHBr
       |        |        |
       CO      CH2     BrC ____ NH
         \    /         |        \
           O            |         CO
                        |        /
                        OC ____ N . CH3
```

Dibromisopilocarpininsäure.

```
C2H5 . CH——————CH——————CHBr
       |        |        |
       CO      CH2      CO ____ N . CH3
         \    /                  \
           O                      CO
                                 /
                              H2N
```

Bromcarpinsäure.

Die von Jowett[1]) erwähnte Isopilocarpininsäure $C_{11}H_{16}N_2O_4$, welche sich bei der Einwirkung von Brom auf Isopilocarpin in der Kälte in kleiner Menge bilden soll, hat wahrscheinlich die Konstitution

```
C2H5 . CH——————CH——————CH2            oder C7H11O2 . CH ____ NH
       |        |        |                          |         \
       CO      CH2       C ____ NH                  |          CO
         \    /          ||      \                  |         /
           O             ||       CO                CO ____ N . CH3
                         ||      /
                   HO . C ____ N . CH3
```

Isopilocarpininsäure.

Uebergang von Traubenzucker in Methylimidazol.

Von den Studien über Glyoxaline, die in den letzten Jahren durchgeführt worden sind, ist insbesondere bemerkenswert der Befund

---

[1]) Jowett, Transactions Chem. Soc. 79, 582 [1901].

von Windaus[1]) und Knoop, daß Traubenzucker beim Behandeln mit Ammoniak unter Zusatz von Zinkhydroxyd oder Kalilauge in α-Methylimidazol übergeht. Zur Deutung dieser Reaktion haben die genannten Forscher angenommen, daß Traubenzucker unter den angewandten Versuchsbedingungen in Glycerinaldehyd zerfalle, dieser sich in Methylglyoxal umlagere und sich dann nach der bekannten Glyoxalinsynthese mit Formaldehyd und Ammoniak zu α-Methylimidazol kondensiere.

$$\begin{matrix} CH_3.CO \\ CHO \end{matrix} + \begin{matrix} H_3N \\ H_3N \end{matrix} + \begin{matrix} H \\ O \end{matrix}\!\!>CH \longrightarrow \begin{matrix} CH_3.C & NH \\ \| & >CH \\ CH & N \end{matrix}$$

In guter Uebereinstimmung mit dieser Erklärung steht die Tatsache, daß durch Zusatz von Formaldehyd zu einer Auflösung von Traubenzucker in Zinkhydroxydammoniak die Ausbeute an α-Methylimidazol wesentlich verbessert werden kann und daß man durch Zusatz homologer Aldehyde zu den entsprechenden μ-substituierten α-Methylimidazolen gelangt. So entsteht bei Zusatz von Acetaldehyd zu einer Auflösung von Traubenzucker in Zinkhydroxydammoniak neben α-Methylimidazol das α,μ-Dimethylimidazol:

$$\begin{matrix} CH_3.CO \\ CHO \end{matrix} + \begin{matrix} H_3N \\ H_3N \end{matrix} + OCH.CH_3 = \begin{matrix} CH_3.C & NH \\ \| & >C.CH_3 \\ CH & N \end{matrix} + 3H_2O$$

Durch die Synthese von Methylimidazol aus Traubenzucker und Ammoniak ist eine enge genetische Beziehung zwischen zwei scheinbar so entfernten Klassen von Verbindungen wie den Zuckern und den Imidazolen aufgefunden, und es liegt die Vermutung nahe, daß auch die physiologische Synthese der in der Natur verbreiteten Imidazolabkömmlinge auf ähnlichem Wege über die Kohlenhydrate vor sich gehen könnte.

Aus den *Studien von A. Pinner*[2]) *über Glyoxaline* sei folgendes angeführt. Bei der Einwirkung von Ammoniak auf Phenylglyoxal bilden sich neben harzigen Produkten zwei in ihrem Schmelzpunkt und ihrer Löslichkeit sehr stark voneinander abweichende, aber gleich

[1]) Windaus und Knoop, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 1166 [1905]; **39**, 3886 [1906]; **40**, 799 [1907].

[2]) A. Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 1531 [1905].

zusammengesetzte Verbindungen $C_{16}H_{12}N_2O$. Die in geringer Menge entstehende besitzt die Konstitution I, ist also Benzoyl-phenyl-glyoxalin, während die niedriger (bei 202°) schmelzende Verbindung 1,4-Diphenyl-3-oxy-pyrazin (II) ist.

I C_6H_5 . C — NH — C . COC_6H_5 ; HC — N (Ring)

II C_6H_5 . C=N—C . OH
HC=N—C . C_6H_5

Daß beide Verbindungen entstehen, läßt sich leicht erklären; ebenso daß das Glyoxalin in geringerer Menge auftritt, weil zu seiner Bildung eine Atomumlagerung angenommen werden muß. Denn zunächst geht wohl in jedem Falle die Reaktion nach der Gleichung vor sich:

$$\begin{matrix} C_6H_5 . CO \\ CHO \end{matrix} + 2NH_3 = \begin{matrix} C_6H_5 . C{=}NH \\ HC{=}NH \end{matrix} + 2H_2O$$

Dieses als Zwischenprodukt entstehende hypothetische Diimin verbindet sich mit einem zweiten Molekül Phenylglyoxal; entweder in folgender Weise:

$$\begin{matrix} C_6H_5 . C{=}NH \\ | \\ HC{=}NH \end{matrix} + \begin{matrix} CHO \\ | \\ CO . C_6H_5 \end{matrix} = \begin{matrix} C_6H_5 . C{=}N{-}CH . OH \\ | \qquad | \\ HC{=}N{-}C(OH) . C_6H_5 \end{matrix}$$

worauf H_2O austritt, so daß 1,4-Diphenyl-3-oxypyrazin entsteht; oder in folgender Weise:

$$\begin{matrix} C_6H_5 . C{=}NH \\ | \\ HC{=}NH \end{matrix} + CHO . COC_6H_5 = \begin{matrix} C_6H_5 . C{=}N \\ | \\ HC{=}N \end{matrix} \!\!> CH . CO . C_6H_5$$

das letztere Produkt aber lagert sich um zu Benzoylphenylglyoxalin von der Formel I.

Erwähnenswert ist auch noch, daß bei der Einwirkung von Kalilauge auf alle vollständig substituierten Glyoxaline in charakteristischer Weise der Geruch nach Isonitril hervortritt.

Physiologische Wirkung des Pilocarpins.

C. R. Marshall[1]) hat die Bestandteile der Jaborandiblätter einer physiologischen Prüfung unterzogen. Nach ihm enthalten diese

[1]) C. R. Marshall, Journ. of Physiology 31, 120 [1904].

Blätter drei Alkaloide: Pilocarpin, Isopilocarpin und Pilocarpidin. Pilocarpin wirkt auf die sogen. Nervenendigungen des Herzens; seine Wirkung ist in fast allen Punkten vergleichbar der elektrischen Reizung des Vagus. Pilocarpin und Atropin sind physiologische Antagonisten; eine kleine Dosis Atropin hebt die Wirkung großer Mengen Pilocarpins auf. Isopilocarpin wirkt wie Pilocarpin, aber schwächer. Noch weniger wirksam, aber im gleichen Sinne, erweist sich Pilocarpidin. Der Homopilopsäurekern des Pilocarpinmoleküls wirkt wie eine haptophore Gruppe. Der Einfluß der Glyoxalingruppe ist noch unbekannt.

Nachtrag zur Konstitution der Morphiumalkaloide.

Ganz neuerdings gelangt Knorr[1]) zufolge der gemeinschaftlich mit Hörlein ausgeführten weiteren Untersuchung des Pseudokodeins und Pseudokodeinons zu der Ueberzeugung, die von Pschorr und seinen Mitarbeitern festgestellte Tatsache, daß im Apomorphin die Kohlenstoffkette des Seitenringes am Kohlenstoff 8 des Phenanthrenkernes haftet, darf nicht auf Morphin, Kodein und Thebain übertragen werden. Er schreibt:

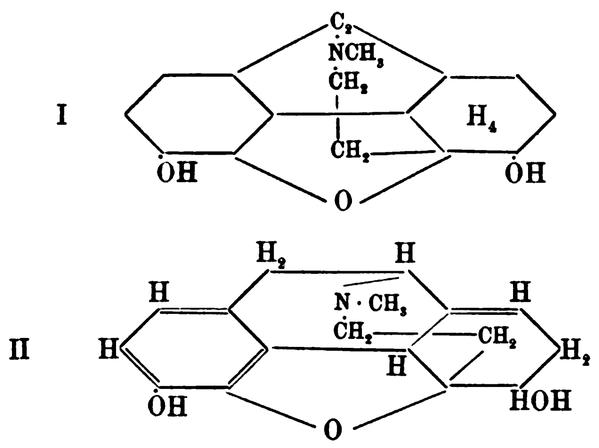
„Die Kohlenstoffkette des Nebenringes kann .... weder im Pseudokodein noch in den Morphiumalkaloiden Morphin, Kodein und Thebain, deren Beziehungen sicher festgestellt sind, an der Stelle 8 haften. Diese Stelle ist in den Morphiumalkaloiden nicht substituiert. Daraus ergibt sich, daß bei der Bildung des Apomorphins aus Morphin die Kohlenstoffkette des Nebenringes von ihrer ursprünglichen Haftstelle abgelöst wird und erst sekundär durch einen Kondensations- oder Additionsvorgang an der Stelle 8 substituierend eintritt."

Nach Knorr ist der stickstoffhaltige Nebenring im Morphin, Kodein und Thebain so an den Phenanthrenkern angegliedert, daß er eine Brücke bildet, welche die Stelle 5 mit einem der Brückenkohlenstoffatome 9 oder 10 des Phenanthrenkerns verbindet. Es ergibt sich dann für das Morphin die „Brückenringformel" I, in der die Frage nach der Stellung des Stickstoffs in 9 oder 10 und der Lage der Doppelbindung im Kern III noch offen gelassen wird.

---

[1]) L. Knorr und Mitarbeiter, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 3341, 3355 (20. Juli 1907).





„Brückenringformel" des Morphins nach Knorr.

Sehr wahrscheinlich haftet der Stickstoff an Stelle 9, so daß die Formel I weiter in Formel II aufgelöst werden kann.

Nachtrag zur Konstitution der Chinaalkaloide.

In seiner jüngsten Publikation teilt P. Rabe[1]) mit, daß er unter den möglichen Cinchoninformeln nunmehr die nachfolgende

```
H2C —— CH —— CH . CH : CH2
 |      ·      |
 |     CH2     |
 |      ·      |
 |     CH2     |
 |      ·      |
HC —— N —— CH2
HĊ . C9H6N
 ȮH
```

für die richtige hält.

[1]) P. Rabe, Ber. d. d. chem. Ges. 40, 3280 (20. Juli 1907).

Namenregister.

Sachregister.

C.

D.

E.

F.

G.

H.

J, I.

